

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
CHIRURGIE
PROF. DR. HANS JÜRGEN SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Erhöhte Restenoserate und vermehrte Schlaganfälle:
Langzeitergebnisse einer prospektiven, randomisierten
Single- Center- Studie zum Vergleich von
Karotisstenting vs. Endarteriektomie
bei symptomatischer Karotisstenose

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Markus Ernst Maximilian Greindl

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Markus Steinbauer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Gerhard Schuierer
Tag der mündlichen Prüfung:	21.Oktober 2010

Meinem Großvater gewidmet

1	Einleitung	7
1.1	Einführung	7
1.2	Die Stenose der Arteria carotis interna	10
1.2.1	Extra- und intrakranieller Verlauf der Arteria carotis interna	10
1.2.2	Epidemiologie der Arteria carotis interna- Stenose	13
1.2.3	Pathophysiologie der Arteria carotis interna- Stenose	14
1.2.4	Risikofaktoren	15
1.2.4.1	Faktoren 1. Ordnung	16
1.2.4.2	Faktoren 2. Ordnung	17
1.2.5	Folgen der Arteriosklerose	19
1.2.6	Einteilung der Arteria carotis interna- Stenosen	20
1.2.7	Therapieoptionen im Wandel der Zeit	24
1.2.8	Operationsindikation	25
1.3	Ziel der Studie	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	28
2.1.1	Studiendesign	28
2.1.2	Studienpatienten: Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.1.3	Randomisierung	31
2.2	Voruntersuchungen	33
2.2.1	Neurologische Statuserhebung und Duplexsonographie	33
2.2.2	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	35
2.2.3	Magnetresonanztomographie (MRT) und cranielle Computertomographie (cCT)	35
2.3	Periprozedurale Medikation und Anästhesieverfahren	36
2.4	Interventionelle Therapie: Stenting der ACI- Stenose	37
2.5	Operative Therapie: Eversionsendarteriektomie	39
2.6	Langzeit- Nachuntersuchung	43
2.7	Statistische Auswertung	45
2.8	Kostenträger und Finanzierung	45

3	Ergebnisse	46
3.1	Short- Term- Results 6 bzw. 12 Monate nach Therapie	46
3.2	Langzeitergebnisse.....	48
3.2.1	Überlebensrate im Patientenkollektiv.....	48
3.2.2	Neurologische Ereignisse	50
3.2.3	Restenosen und Reinterventionen.....	51
4	Diskussion.....	60
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Abbildungsverzeichnis.....	74
8	Abkürzungsverzeichnis.....	76
9	Lebenslauf.....	77
10	Danksagung.....	79
11	Schriftliche Erklärung	80

1 Einleitung

1.1 Einführung

Im Jahre 300 v. Chr. beschrieb der griechische Arzt und Anatom Erasistratus zum ersten Mal die drei Leitungsbahnen des menschlichen Körpers: Nerven, Venen und Arterien. Er glaubte damals das Blut fließe in den Venen, während Herz und Arterien den Lebensgeist „Pneuma“ enthielten. Galen griff diese Ideen über 400 Jahre später auf und entwickelte sie weiter. Für ihn war die Leber das zentrale Organ, das über die Venen Nährstoffe erhielt, während das verbrauchte Blut über Arterien zum Herzen zurückgeführt wurde. Nach Ansicht der Kreislauftheorie Galens mündeten die Gefäße einfach irgendwo im Gewebe, wie abgeschnittene Rohre. Eine Verbindung zwischen Arterie und Vene gab es nach der Lehre Galens nicht. William Harvey beschrieb im Jahre 1628 zum ersten Mal einen geschlossenen Kreislauf, der vom Herzen angetrieben wurde. Er hatte viele Jahre lang den Fluss des Blutes studiert. Die Resultate seiner Experimente bewogen ihn, die alteingesessenen Postulate Galens zu verwerfen und eine geradezu ketzerische neue Kreislauftheorie mit Zirkulation des Blutes zwischen Arterien und Venen zu postulieren. 1661 konnte schließlich die ihm noch fehlende Verbindung zwischen Arterien und Venen durch Malpighi aufgeklärt werden: Er entdeckte die Kapillaren [1]. Trotz dieser neuen Erkenntnis brauchte Harveys Kreislauftheorie noch mehr als ein Jahrhundert um sich gegen die tief verwurzelten Lehren Galens durchsetzen zu können.

Heute ist allgemein bekannt, wie wichtig der regelrechte Kreislauf und die adäquate Blutversorgung der verschiedenen Organe für deren ordnungsgemäße Funktion ist. Besonders unser Gehirn ist ohne ausreichende Sauerstoffversorgung nur sehr kurze Zeit funktions- und überlebensfähig. Kommt die Perfusion zum Stillstand

treten bereits nach 10 - 15 Sekunden Schwindel und Bewusstlosigkeit auf. Mit ungefähr 1000 Litern pro Tag ist die Durchblutung des Gehirns sehr hoch [1]. 13% - 15% des Herzzeitvolumens durchströmen in Ruhe das Hirnparenchym [2, 3]. Von allen menschlichen Organen ist es dasjenige, welches die geringste Hypoxietoleranz besitzt. Bleibt die lebensnotwendige Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen aus, sind nach 3 – 5 Minuten [4] irreversible Parenchymschäden die Folge. Die beiden Arteriae carotides internae tragen mit etwa 80 - 85% die Hauptlast der Blutversorgung unseres Gehirns [1, 5]. Hunt erkannte 1914 erstmals, welche gravierenden Auswirkungen Störungen jeglicher Art in der Strombahn der Karotiden auf die Hirnversorgung haben können. Der amerikanische Chirurg Michael DeBakey beschäftigte sich aufgrund dieser Erkenntnis ebenfalls intensiv mit den Erkrankungen und Stenosen der Arteria carotis interna. Er führte schließlich 1953 die erste Karotisthrombendarteriektomie durch. Die ersten Versuche an Tieren, die Karotisstenosen mittels Stents zu versorgen (CAS = carotid artery stenting) wurden Anfang der Neunzigerjahre unternommen. Es dauerte nochmals annähernd 10 Jahre, bis die Technik mit guten Erfolgen am Menschen eingesetzt werden konnte.

Heute gilt die Stenose der Arteria carotis interna (ACI- Stenose) als eine der häufigsten extrakraniellen Ursachen für das Auftreten der zerebrovaskulären Insuffizienz [5] und von thromboembolischen Ereignissen in der nachgeschalteten Hirnstrombahn. Dank der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der Gefäßchirurgie gibt es heute verschiedene operative Therapieoptionen bei symptomatischer und asymptomatischer ACI- Stenose, deren Nutzen in mehreren interdisziplinären prospektiven randomisierten Studien (NASCET, ECST) [6, 7] belegt werden konnte. So kann heute die operative Sanierung der ACI- Stenose entweder durch Einnähen eines Patch (Gefäßwandersatz aus verschiedenen Materialien verfügbar) nach Längseröffnen und Ausschälen des stenosierten Gefäßes durchgeführt werden, oder mittels der bei der EEA eingesetzten Technik erfolgen. Hier wird die ACI an der Karotidgabel abgesetzt und zur Stenosebeseitigung nach proximal evertiert. Das

Gefäß kann im Anschluss daran ohne Verwendung von Fremdmaterial anastomosiert werden. Sollte intraoperativ die cerebrale Durchblutung während der Abklemmphase über die kontralaterale Seite nicht ausreichen, so besteht bei beiden Operationstechniken die Möglichkeit der temporären Shunteinbringung. Eine suffiziente Perfusion der Hemisphäre kann so auch bei komplizierteren und eventuell länger dauernden Eingriffen gewährleistet werden. Die rasante Entwicklung der interventionellen Therapie im kardiologischen Bereich ließ hoffen, dass durch CAS der gleiche Benefit wie nach Karotisoperation, jedoch ohne deren Risiken erreicht werden könnte. In mehreren Studien wurden operative und interventionelle Sanierung miteinander verglichen. Teilweise diskrepante Ergebnisse hinsichtlich Restenoseraten und relevanter ischämischer Ereignisse während der Nachbeobachtungsperiode waren die Folge. So konnte nach Auswertung der CAVATAS- Studie von einer deutlich höheren Restenoserate und Schlaganfallwahrscheinlichkeit nach CAS ausgegangen werden [8]. Hingegen sah die SAPPHERE- Studie hinsichtlich Schlaganfallrate ipsilateral, Todesfällen und kardiologischen Ereignissen einen klaren Vorteil des CAS gegenüber der operativen Therapie [9]. Langzeitliche Beobachtungen fehlten jedoch. Daher erfolgte die Planung des Studiendesigns der hier zugrunde liegenden randomisierten Single-Center- Studie, deren Ergebnisse bereits veröffentlicht wurden [10]. Noch während der Randomisierungsphase im Rahmen unserer Studie wurde mit der Arbeit an der SPACE-1- Studie, einer randomisierten Multi- Center- Studie, begonnen [11]. Ihr Ziel bestand ebenfalls darin, die langzeitlichen Ergebnisse der beiden Methoden CAS und CEA miteinander zu vergleichen.

1.2 Die Stenose der Arteria carotis interna

1.2.1 Extra- und intrakranieller Verlauf der Arteria carotis interna

Auf der linken Körperseite verlässt die Arteria carotis communis (ACC) nach dem Abgang des Truncus brachiocephalicus als zweitstärkstes Gefäß den Aortenbogen. Die rechte ACC besitzt keinen direkten Abgang aus dem Aortenbogen, sondern entspringt aus dem Truncus brachiocephalicus dessen Fortsetzung die rechte Arteria subclavia bildet (Abbildung 1) [12]. Die ACC läuft zunächst beidseits seitlich der Trachea kranialwärts und zweigt sich in Höhe der Cartilago thyroidea in die Arteria carotis interna (ACI) und die Arteria carotis externa (ACE) auf. Die Bifurkationshöhe unterliegt starken Schwankungen. Bei Jugendlichen findet sich meist eine noch sehr hoch gelegene Gabelungsstelle, während beim älteren Menschen die Karotisgabel deutlich tiefer liegt. Im höheren Alter zeigen sich hier oft Elongation und Kinking der beteiligten Gefäße. Am Abgang der ACI, angloamerikanisch mit ICA (internal carotid artery) abgekürzt, wird regelmäßig eine deutliche Dilatation des Gefäßlumens, auch als Carotisbulbus bezeichnet, beobachtet [13]. Die ACI läuft weitgehend geradlinig ohne Abgabe wesentlicher Äste in der Gefäß-Nervenscheide zur Schädelbasis. Durch den Canalis caroticus tritt sie ins Schädelinnere, verläuft durch den Sinus cavernosus (Karotissiphon) und gibt als ersten großen Ast die A. ophthalmica ab. Diese versorgt Auge, Orbitahöhle, Siebbeinzellen und meist den medialen, supraorbitalen Teil der Stirnhaut über ihren Endast, die A. supratrochlearis. Die ebenfalls aus der ACI kommende A. dorsalis nasi anastomosiert mit der A. angularis aus der A. facialis und bildet so eine Verbindung zum Stromgebiet der ACE [14]. Bevor sich die ACI in ihre beiden Hauptäste, die A. cerebri media und A. cerebri anterior aufteilt, gibt sie meist noch die Arteria choroidea anterior ab, die die Basalganglien und Teile der Sehbahn versorgt.



Abbildung 1:

Magnetresonanz- Angiographie der supraaortalen Gefäße mit Stenose der Arteria carotis interna links (Pfeilmarkierung)

Im Stromgebiet der ACI bestehen einige wichtige supraaortale Kollateralverbindungen. Wichtigste Brückenarterie zwischen extra- und intrakranieller Blutzirkulation ist die Arteria ophthalmica. Sie stellt mit ihren Ästen, der A. supratrochlearis und A. supraorbitalis, über die Arteria temporalis superficialis, die A. facialis und die A. maxillaris die Verbindung zur ACE her. Diese Verbindung ist von Interesse, da über die mittels Duplexsonographie feststellbare Strömungsrichtung in der A. ophthalmica auf pathologische Vorgänge im Internastromgebiet geschlossen werden kann. Bei Verschluss der ACI ist eine Umkehr des Blutflusses in der A. ophthalmica zu beobachten [1]. Ferner ermöglichen persistierende primitive Gefäße der Embryonalzeit Verbindungen zwischen der proximalen ACI und der distalen A. vertebralis und A. basilaris. Besonders bei Stenosen der ACI kann es so zu paradoxen embolischen Insulten im vertebrobasilären Stromgebiet kommen.

An der Schädelbasis gelegen stellt der Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisii) die wichtigste intrakranielle Kollateralverbindung bei pathologischen Prozessen an der ACI bereit. In einem Ringschluss verbindet er über den Ramus communicans anterior beide Hemisphären und über die Rami communicantes posteriores die Hemisphären mit dem vertebrobasilären Stromgebiet [13]. Durch diese mehrdimensionalen Anastomosen ist der Körper in der Lage bei Versorgungsknappheit im Stromgebiet einer der großen zuführenden Arterien eine ausreichende Durchblutung für die entsprechenden Areale über die Gegenseite zu gewährleisten. So erklärt es sich, dass Lumenverengungen der ACI $\leq 90\%$ bei langsam progredientem Verlauf oft völlig symptomlos bleiben können. Selbst komplette Verschlüsse können unbemerkt vonstatten gehen [15].

1.2.2 Epidemiologie der Arteria carotis interna- Stenose

In der Todesursachenstatistik stehen Hirndurchblutungsstörungen an dritter Stelle der elf häufigsten Todesursachen, gleich hinter kardialen Erkrankungen und Tumorleiden [16, 17]. Die Inzidenz wird auf 200 pro 100.000 Einwohner/Jahr geschätzt [1, 16]. Jährlich werden in Deutschland nach Angaben des statistischen Bundesamtes ungefähr 200.000 Patienten wegen eines Schlaganfalls stationär behandelt. Die geschätzte Anzahl aller Schlaganfälle liegt bei 350.000 bis 400.000 pro Jahr. Prognosen lassen vermuten, dass sich die Zahl der durch Schlaganfälle bedingten Todesfälle in den nächsten 30 Jahren verdoppeln wird [18]. Bis zu 85 % aller Schlaganfälle sind ursächlich auf obliterierende Prozesse an den supraaortalen Arterien zurückzuführen. 90 % dieser Obliterationen betreffen das Stromgebiet der Arteria carotis interna und damit den nachfolgenden vorderen Hirnabschnitt. In ca. 10 – 20 % der Fälle sind die extrakraniellen Abschnitte der hirnversorgenden Arterien, also besonders die ACI beteiligt [18].

Die Inzidenz der höhergradigen Stenosen (Stenosen > 70 %) in der älteren Bevölkerung liegt bei geschätzten 3 %. Etwa 3 – 7 % dieser älteren Bevölkerungsgruppe haben bereits eine Stenose > 50 %. Bei Patienten mit Komorbiditäten wie arterieller Verschlusskrankheit oder koronarer Herzkrankheit liegt die Prävalenz einer asymptomatischen Stenose > 70 % bei etwa 7 % [1].

Generell betreffen arteriosklerotische Läsionen vorwiegend das männliche Geschlecht. Diese Tatsache erklärt man sich durch ein anderes Risikoprofil. Die Lebensweise, die von der weiblichen in vielen Punkten, vor allem Nikotinabusus und Ernährung betreffend, abweicht spielt eine erhebliche Rolle. Betrachtet man allein die Häufigkeit des Auftretens von Schlaganfällen, so haben Männer ein eindeutig höheres Risiko im Laufe ihres Lebens einen Schlaganfall zu erleiden. Aufgrund der längeren Lebenszeit der Frauen ist die absolute Anzahl an Schlaganfällen unter

ihnen jedoch höher [19]. Der Altersgipfel liegt bei beiden Geschlechtern um das 6. bis 7. Lebensjahrzehnt.

Die World Health Organization, kurz WHO, beziffert die Mortalität bedingt durch Hirndurchblutungsstörungen nach einer Statistik von 2006 in Deutschland auf knapp 20000 Fälle für Männer. Für Frauen liegt die Zahl für dieses Jahr bei knapp 56000. Dies entspricht einer Sterbeziffer von 24,7/100000 männlichen Einwohnern, sowie 44,2/100000 für die in Deutschland lebende weibliche Bevölkerung [1, 5, 20].

1.2.3 Pathophysiologie der Arteria carotis interna- Stenose

Die Hauptursache für die Entstehung von Stenosen der Arterien ist die Arteriosklerose. Sie beginnt bereits mit dem Tag unserer Geburt. Im Kleinkindalter sind schon vereinzelt arteriosklerotische Veränderungen an den Nierenarterienabgängen sichtbar [5]. Der Arteriosklerose liegt ein Ungleichgewicht vasoprotektiver und vasoaggressiver Mechanismen zu Grunde. Bedingt durch arterogene Risikofaktoren (siehe 1.2.4) entgleist die Blut- Gefäßwand- Homöostase. Es kommt zu arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen, die ihren Ausgang immer von einem Intimaschaden des Gefäßes nehmen. Dieser Endothelschaden wird durch die Anheftung von Thrombozyten und anderen zellulären Bestandteilen des Blutes in Verbindung mit verschiedenen Faktoren des Gerinnungssystems zunächst physiologisch repariert. Es entsteht ein Eiweißgerinnsel und letztendlich ein Gerinnungspfropf. Unter normalen Bedingungen ist die Reparatur hiermit abgeschlossen. Durch die permanente weitere Schädigung der Intima kommt es jedoch erneut zu Adhäsion bzw. Aggregation von Thrombozyten. Zusätzlich wandern Monozyten aus dem strömenden Blut in die Gefäßwand ein. Sie stimulieren die aggregierten Thrombozyten, Inhaltsstoffe, insbesondere

Wachstumsfaktoren, die von pathogenetischer Bedeutung sind, in die Gefäßwand freizusetzen. In Folge dessen kommt es zur Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Des Weiteren lagern die eingewanderten Monozyten Cholesterin in die Gefäßwand ein und degenerieren fettig. Es entwickeln sich myogene Schaumzellen, die im Verband zwischen Intima und Media einen arterogenen Plaque ausbilden. Unter der Einlagerung von Kalzium verhärtet dieser Plaque zunehmend und wächst zu einem Strömungshindernis heran. Im Laufe der Zeit kommt es so zur Gefäßverkalkung und besonders an Gefäßgabelungen des arteriellen Systems zur Stenosenbildung [1, 21, 22].

1.2.4 Risikofaktoren

Wesentlich für die Entstehung degenerativer Gefäßerkrankungen ist das Vorhandensein arterogener Risikofaktoren. Es wird von einem sich potenzierenden Effekt je nach Anzahl der vorhandenen schädlichen Faktoren ausgegangen.

Die sieben häufigsten Risikofaktoren lauten: Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus, die als Risikofaktoren 1. Ordnung bezeichnet werden, sowie Adipositas, Bewegungsarmut und Stress, zusammengefasst unter Faktoren 2. Ordnung [1].

In Langzeitstudien konnte die Beziehung zwischen diesen immer wiederkehrenden Faktoren und den Gefäßerkrankungen allgemein erarbeitet werden. Das wohl bekannteste Beispiel ist die Framingham Offspring Studie, die im Jahre 1948 auf Initiative des United States Public Health Service in den USA ins Leben gerufen wurde. In dieser systematischen Untersuchung einer Stadtbevölkerung mit über 5000 Teilnehmern über mehrere Jahrzehnte und Generationen hinweg konnten die

Zusammenhänge der heute allgemein bekannten Risikofaktoren und der koronaren Herzerkrankung bzw. Arteriosklerose zum ersten Mal eindrücklich aufgezeigt werden [23-27].

1.2.4.1 Faktoren 1. Ordnung

Die arterielle Hypertonie nimmt vor allem hinsichtlich der Entstehung von Hirndurchblutungsstörungen einen besonderen Stellenwert ein. Ist der Blutdruck dauerhaft erhöht, so ist er pathogenetisch für Schlaganfall, intrazerebrale Blutung und, noch viel häufiger, für Karotisstenosen im Bifurkationsbereich. Durch die Druckerhöhung und Zunahme der Flussgeschwindigkeit treffen die Blutbestandteile mit größerer Wucht auf die zarte Intima. Besonders nachteilig wirkt sich dies an Bifurkationen und stärker gekrümmten Arterienabschnitten aus. In der Folge kommt es an eben diesen Stellen zur kontinuierlichen Schädigung der Endothelschicht und damit zur Arteriosklerose mit Plaquebildung und Stenose. Heute geht man davon aus, dass jeder 4. Hypertoniker eine ACI- Stenose > 50 % aufweist [1].

Im Rahmen der Entstehung der Arteriosklerose spielen hohe Triglycerid- und Cholesterinwerte, die sich meist bei übergewichtigen oder adipösen Patienten finden, als zusätzliche Risikofaktoren eine wichtige Rolle [28]. Prognostisch ungünstig gelten ein hohes Low- density- Lipoprotein (LDL) von > 160 mg/dl, ein niedriges High- density- Lipoprotein (HDL) von < 40 mg/dl, ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel sowie erhöhte Triglyzeride (TG) von > 200 mg/dl im Blut. Generell gilt: je niedriger HDL und je höher LDL und TG, desto ungünstiger die Auswirkungen auf den menschlichen Organismus. Zur Berechnung des Arterioskloserisikos wird unter anderem das Konzentrationsverhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL herangezogen. Ein Wert von > 5 für dieses Verhältnis wird als prognostisch ungünstig eingeschätzt [29-31].

Verschiedene Effekte, die durch das Rauchen und die damit verbundene Nikotinaufnahme hervorgerufen werden können, tragen zu einer kardiovaskulären Schädigung des Organismus bei. So erhöht sich unter Nikotinkonsum der Sympathikotonus. Durch Nikotin kommt es an der postsynaptischen Membran zur Depolarisation, dies wiederum führt zu einer ganglionären Erregung und zur Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. Ebenfalls schädigend wirkt sich die Überbeanspruchung des Kreislaufs durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch aus, der durch das Rauchen verursacht wird. Zudem wird der Blutfluss maßgeblich durch Inhalation von Zigarettenrauch beeinflusst. Hämatokrit und Fibrinogenanteil im Blut steigen bei chronischem Nikotinabusus über die Norm an. In Folge dessen nimmt die Blutviskosität zu. Durch eine nikotinabhängige Aktivierung des Enzyms Elastase kann außerdem zusätzlich die Entstehung von Arterienaneurysmata begünstigt werden [1, 32-34].

Gefäßveränderungen, sowohl Makro- als auch Mikroangiopathien, finden sich bei Patienten mit Diabetes mellitus besonders häufig. Eine Änderung der Permeabilität der Gefäßwand durch Einlagerung von Glukoseverbindungen in die Zellmatrix in Kombination mit verstärktem Auftreten von Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation stören den Blutfluss nachhaltig. Ferner findet ein Umbau der Gefäßwand im Sinne einer Mediasklerose statt [35-37].

1.2.4.2 Faktoren 2. Ordnung

Übersteigt das Körpergewicht das Sollgewicht um mehr als 10% spricht man bereits von Übergewicht. Adipositas oder Fettleibigkeit für sich genommen sind noch kein Risikofaktor. Erst die Veränderungen, die sie mit sich bringen führen im Körper zu Störungen. Pathologische Essgewohnheiten sind oft mit erhöhter Cholesterinzufuhr und ansteigenden Cholesterinwerten vergesellschaftet. Häufige Folge der Übergewichtigkeit sind Bewegungsmangel, arterieller Hypertonus oder Diabetes

mellitus. In Studien konnte nachgewiesen werden, welche schädlichen Einflüsse die Fettleibigkeit auf Kinder oder vorerkrankte Risikopatienten haben kann [38-40]. Unter übergewichtigen Kindern im Alter von 8-17 Jahren fand Botton in seiner Studie bereits bei 7,7% der Probanden mindestens 2 Risikofaktoren der Arteriosklerose, in der normalgewichtigen Kontrollgruppe hingegen nur bei 0,25% der Studienteilnehmer [39].

Neben den für alle ungünstigen globalen Risikofaktoren spielen aber auch individuelle anatomische Besonderheiten an den Gefäßen der Patienten eine wichtige Rolle. So haben der bisweilen unnatürliche Gefäßverlauf und die physikalischen Gesetze der Blutströmung einen erheblichen Einfluss auf die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßschäden. Prädispositionsstellen für derartige Läsionen sind Krümmungen, Schlingen, Abknickungen und Aufzweigungen von Arterien sowie bereits bestehende Stenosen oder Läsionen. Strömungsmessungen an der Karotidgabel belegen, dass im Abgangsbereich der ACI die mechanische Belastung auf die Gefäßwand deutlich höher ist als im Abgangsbereich der Arteria carotis externa. An den Seitenwänden des Bulbusgebietes der ACI kommt es zu einem erhöhten Aufprall korpuskulärer Blutbestandteile und zu starken Verwirbelungen. Durch die permanente Belastung der Endothelschicht wird der beschriebene Prozess der Arterioskleroseentstehung eingeleitet (vgl. 1.2.3). Addiert sich zu diesen anatomischen Gegebenheiten der Gefäße die arterielle Hypertonie, steigt die Wahrscheinlichkeit eine ACI- Abgangsstenose zu entwickeln. So ist es nachvollziehbar, dass dieser Stenostyp gehäuft bei älteren hypertonen Patientinnen und Patienten auftritt [1, 41, 42].

1.2.5 Folgen der Arteriosklerose

Die World Health Organization (WHO) definiert die Arteriosklerose als „... eine variable Kombination von Veränderungen der Intima von Arterien, die aus einer herdförmigen Ansammlung von Lipiden, Polysacchariden, Blut, Blutbestandteilen, fibrinösem Gewebe und Kalziumablagerungen besteht und begleitet wird von Veränderungen der Media“ und „... kompliziert wird durch teilweisen oder völligen thrombotischen Verschluss des Lumens“ (Ergänzung durch Allen 1962).

Genau diese Veränderungen und thrombotischen Einengungen oder gar Verschlüsse des Gefäßlumens verursachen gefährliche Erkrankungen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt oder das Extremitätengangrän, welches häufig bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) im Endstadium zu finden ist. Meist sind einer oder mehrere artherogene Risikofaktoren (vgl. 1.2.4) an der Entstehung beteiligt. Die Arteriosklerose kann sich über lange Zeit zunächst symptomlos entwickeln. Über kurz oder lang kommt es jedoch zu einer nicht mehr tolerablen Lumenverengung oder Thrombenbildung, die einen irreversiblen Gewebeuntergang im Gehirn, am Herzen oder an den Extremitäten zur Folge hat. Diese Schädigung stellt das Endstadium der Erkrankung dar [1].

Nach Analysen aus der Framingham- Studie stehen der Grad der Gefäßverkalkung und die Lebenserwartung gefäßkranker Patienten in engem Bezug zueinander. Je nach Organbefall wurden für Arteriosklerosepatienten Zahlen für ihre Lebenserwartung ermittelt. So beträgt zum Beispiel nach erstmaligem Myokardinfarkt die durchschnittliche Lebenserwartung nur noch 13,9 Jahre. Nach erstmaligem Schlaganfall rechnet man im Schnitt mit einer Lebenserwartung von gerade einmal weiteren 8,8 Jahren. Diese Zahlen belegen eindrücklich die gravierenden Langzeitfolgen der Arteriosklerose auf die Lebenszeit des einzelnen Patienten [1].

1.2.6 Einteilung der Arteria carotis interna- Stenosen

Häufige Ursache eines Schlaganfalls ist die Stenose der Arteria carotis interna in deren Verlauf häufig arteriosklerotische Veränderungen zu finden sind. Abhängig von den klinischen Symptomen unterteilt man in asymptomatische und symptomatische Stenosen. Der Stenosegrad wird heute mittels Duplexsonographie oder selektive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gemäß den NASCET-Kriterien [6] ermittelt. Der Grad der Lumeneinengung errechnet sich hierbei aus dem Verhältnis des geringsten Durchmessers im Bereich der Stenose zum größten Gefäßdurchmesser oberhalb der Stenose.

Nach duplexsonographischen Kriterien sind vor allem der maximale systolische und diastolische Fluss entscheidend (Tabelle 1). Stenosen < 50 % werden als geringgradig, Stenosen < 70 % als mittelgradig bezeichnet. Ab einer Stenosierung von mehr als 70 % spricht man von hochgradigen Stenosen der ACI.

Generell geht eine zunehmende Stenosierung mit einer Erhöhung des Insultrisikos einher. Bei einer asymptomatischen ACI- Stenose unter 60 % Stenosegrad liegt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden, bei etwa 1,6 % pro Jahr [43]. Bei Stenosen von 60 - 99 % beträgt das Risiko innerhalb von 5 Jahren einen relevanten territorialen Insult zu erleiden etwa 10 % [43]. Bei symptomatischer Karotisstenose über 70 % steigt das jährliche Risiko schwerer neurologischer und kardialer Ereignisse auf etwa 11%. Bei höchstgradigen Stenosen > 90 % zeigt sich der Einfluss auf z. B. kardiologische Ereignisse noch deutlich. Das Schlaganfallrisiko/ Risiko schwerer kardiologischer Ereignisse kann auf bis zu 35 % jährlich steigen [1, 44]. Einen orientierenden Überblick hinsichtlich der Stadieneinteilung der Karotisinsuffizienz, modifiziert nach Vollmar [1], gibt Tabelle 2.

Stenose in %	Max. systolischer Fluss in cm/s	Max. diastolischer Fluss in cm/s	PSV ratio*
0 - 49	< 110	< 40	< 1.0
50 - 59	110 - 130	≤ 40	1.0 - 1.7
60 - 79	130 - 240	40 - 90	1.8 – 3.7
80 - 99	> 240	> 100	> 3.8

Tabelle 1:

Einteilung der Arteria carotis interna Stenose gemäß Ultraschallkriterien [6]; * Peak Systolic Velocity Ratio

Stadium	Klinische Symptome	Symptomatik	OP- Indikation
I	-	Asympt. Stenose (> 70%) bzw. Verschluss	++
II	TIA (transient ischaemic attack)	Ischämische Attacken; Dauer: Minuten – 24 h vollständige Rückbildung	+++
IIIa	PRIND (prolonged ischaemic neurological deficit)	Ischämischer Insult; vollständige Rückbildung; Dauer > 24 h	(+) bis 4.-6. Stunde bei fehlendem Bewußtsein
IIIb	PRINS (partially reversible ischaemic neurological symptoms)	Ischämischer Insult	+ OP nach Ablauf von 4 Wochen
IV	Completed stroke	Permanente neurologische Symptome über 4. Woche hinaus; partielle Rückbildung möglich	(+) Korrektur kontralateraler Stenosen; selten ipsilateral

Tabelle 2:

Stadieneinteilung der Karotisinsuffizienz modifiziert nach Vollmar [1]

Beschwerdefreiheit ist, wenn man so will, das Leitsymptom des Stadiums I. Gelegentlich sind Stenosegeräusche über den Karotiden auskultierbar (asymptomatic bruit). In bis zu 16 % der Fälle können bereits Hirnveränderungen mittels CCT nachgewiesen werden [1, 5]. Typische Symptomatik des Stadium II nach Vollmar sind die transitorisch ischämischen Attacken (TIAs). Sie dauern meist nur wenige Sekunden und bilden sich innerhalb von 24 Stunden komplett zurück. Anzeichen für dieses Stadium sind

- die Amarosis fugax,
- okuläre Symptome wie Flimmern oder Schleiersehen,
- passagere Sensibilitätsstörungen sowie
- motorische Störungen.

Augensymptome treten typischerweise ipsilateral, die großhirnbedingten Ausfälle aufgrund der Pyramidenbahnkreuzung kontralateral auf [5]. In bis zu 33 % der Fälle sind Herdbefunde in der Computertomographie erkennbar. Es handelt sich meist um arterioarterielle Embolien. Mikroembolien finden sich gehäuft bei Stenosen $> 70\%$ mit poststenotisch dilatiertem Segment der ACI. Stenosen $< 50\%$ oder thrombustragende Gefäßwandulzera verursachen neben Mikroembolien gehäuft auch Makroembolien. Wandulzerationen machen in etwa ein Drittel der Läsionen der Arteria carotis interna aus. Der überwiegende Teil sind jedoch hämodynamisch wirksame Stenosen.

Kennzeichnend für Stadium III ist der frische Schlaganfall, dessen Symptomatik innerhalb von vier Wochen rückbildungsfähig ist. Häufig findet man auch einen neurologisch instabilen Zustand, den progredienten Infarkt (stroke in evolution) [1]. Hierbei handelt es sich um eine rasche Zunahme neurologischer Ausfälle, die meist binnen 48 h zum Stillstand kommen. Sie können sich vollständig, unvollständig oder nicht zurückbilden. Vollmar unterscheidet in diesem Zusammenhang zwischen

PRIND (prolonged ischaemic neurological deficit), einem ischämischen Insult, der über 24 h andauert, aber vollständig rückbildungsfähig ist, und PRINS, den partially reversible ischaemic neurological symptoms [1].

Stadium IV ist das Endstadium des Schlaganfalls mit bleibenden neurologischen Defiziten schwerer Art bei fehlender Rückbildung (complete stroke) über 4 - 6 Wochen hinaus. Gelegentlich sind noch gewisse Rückbildungstendenzen über Monate hinweg vorhanden.

Diese Vierstadieneinteilung nach symptomatischen Kriterien wird mittlerweile kritisch gesehen. Sie berücksichtigt nicht die erkrankte Gefäßregion, sondern nur die unterschiedlichen Territorien (rechte und linke Hemisphäre, vertebrobasilärer Abschnitt). Ein Patient mit einer 90 % igen asymptomatischen Stenose der A. carotis interna kann demnach dem Stadium I zugeordnet werden. Es spielt dabei keine Rolle, ob in den beiden anderen Stromgebieten bereits zerebrale Insulte abgelaufen sind. Eine globalere Einteilung unter Beurteilung der verschiedenen Gefäßregionen wäre wünschenswert [5].

Nach neuerer Klassifikation werden nur noch zwei Stadien, ein asymptomatisches und ein symptomatisches unterschieden. Diese beiden werden jeweils wieder in ein TIA- Stadium und ein Insult- Stadium (Stroke) unterteilt. Bestehen Ausfälle nur vorübergehend und kommt es innerhalb eines halben Jahres zu keiner neuen Symptomatik, so wird der Patient definitionsgemäß wieder dem asymptomatischen Stadium zugeteilt [1].

1.2.7 Therapieoptionen im Wandel der Zeit

Die Therapieoptionen, die die Karotischirurgie heute anbieten kann, sind verglichen mit den medikamentösen Therapieansätzen noch relativ neu. Die ersten Versuche, die Karotisstenosen operativ zu sanieren unternahm Anfang bis Mitte der Sechzigerjahre der amerikanische Chirurg De Bakey. Die klassische Methode der Karotisendarteriektomie basiert auf seinen grundlegenden Arbeiten. Die heute vielerorts gebräuchliche Technik der Eversionsendarteriektomie (EEA) wurde 1985 zum ersten Mal durchgeführt und besonders von Kasprzak und Raithel in Deutschland etabliert [45]. Kasprzak konnte in einer prospektiven randomisierten Studie zeigen, dass die jüngere Methode der EEA und die schon länger durchgeführte Karotisendarteriektomie (CEA) hinsichtlich des perioperativen Risikos gleich auf liegen [46]. In der Nachuntersuchung nach einem Jahr zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von feststellbaren Restenosen und Reverschlüssen bei der konventionellen (offenen) Endarteriektomie im Vergleich zur Eversionsendarteriektomie [46]. Betrachtet man isoliert die Restenoserraten, so ist auch nach einer Metaanalyse von Cao die EEA der CEA langfristig überlegen [47]. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, dass bei den mit englischer Beschriftung versehenen Graphiken dieser Arbeit CEA synonym für EEA verwendet wurde.

Im Bestreben, die Therapie der ACI- Stenosen minimalinvasiv und schonend durchführen zu können, wurden 1980 von Mathias die ersten perkutanen Dilatationsversuche von Karotisstenosen in Tierexperimenten durchgeführt [48]. Es dauerte nochmals 7 Jahre bis schließlich Theron die erste größere Serie von perkutanen Behandlungen mit geringer Komplikationsrate und guten Erfolgen durchführte [49].

In der Folge wurden die Erfahrungen aus der koronaren Stentimplantation herangezogen. Hier war es mittlerweile durch die Modifikation der Technik und immer bessere Komedikation gelungen, das Stentthromboserisiko auf ein

akzeptables Maß zu senken. Einer therapeutischen Stentimplantation in größerem Umfang stand also nichts mehr im Wege. Über die Jahre wurden die zunächst noch ballonexpandierten Stents durch die selbstexpandierenden Karotisstents abgelöst. Diese sind, wie sich herausgestellt hat, bedeutend unanfälliger gegenüber äußeren Kompressionskräften [50, 51]. In Kombination mit den neu entwickelten Embolie-Protektionssystemen und der permanenten Weiterentwicklung der Gefäßstents wurde CAS (Carotid artery stenting) zu einer sicheren Methode in der Behandlung der ACI- Stenosen. Ob die Euphorie, mit der das CAS propagiert wird, weiter anhält bleibt abzuwarten. Bevor ausreichend Langzeitergebnisse vorliegen, sollte unserer Meinung nach die Indikation für das CAS sehr streng gestellt werden.

1.2.8 Operationsindikation

Egal ob nun medikamentöse, interventionelle oder operative Therapie, Ziel der Behandlung von Stenosen der Arteria carotis interna war und wird immer die Reduktion des Schlaganfallrisikos sein. Ein Patient mit symptomatischer Stenose der ACI hat ein hohes Risiko aufgrund der Stenose eine Durchblutungsstörung des Gehirns zu erleiden. Zwischen dem Grad der Stenose und der Gefahr auf der betroffenen Seite einen Schlaganfall zu erleiden besteht ein direkter Zusammenhang [43, 52]. Das Risiko, durch eine hochgradigen symptomatische ACI- Stenose innerhalb von 3 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, liegt bei 20-25 % [53]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die alleinige medikamentöse Therapie unzureichend ist. Verschiedene Untersuchungen belegen, dass CEA und EEA bei vertretbarem operativen Risiko den Patienten nutzen, auch wenn die Stenose vorerst noch asymptomatisch geblieben ist. Besonders bei manifesten symptomatischen Stenosen > 70 % bietet die operative Sanierung einen klaren

Vorteil [54, 55]. Das mit der EEA verbundene perioperative Risiko (Schlaganfall und Tod) von um die 6% [6, 54] bei symptomatischen und 3% [56, 57] bei asymptomatischen Stenosen ist hierbei vertretbar. Das operative Risiko kann durch die fachliche Qualifikation des jeweiligen Chirurgen noch deutlich gesenkt werden.

In Studien konnte eine Risikoreduktion durch CEA für Schlaganfall von bis zu 50 % über einen Zeitraum von 5 Jahren festgestellt werden [57]. Die absolute Schlaganfallrisikoreduktion von bis 16 % über 5 Jahre mittels Operation bei symptomatischen ACI- Stenosen > 70% ist möglich [44, 58]. Dennoch sollte die Entscheidung zur Operation nicht leichtfertig und vorschnell getroffen werden. Stimmt die Indikation, so steht der Nutzen für den Patienten klar im Vordergrund [59-61].

Obwohl man mittlerweile weiß, dass die interventionelle Therapie der ACI- Stenosen mittels Stent mit geringem periprozeduralem Risiko durchgeführt werden kann [11, 62], fehlen noch Fakten, die belegen, dass längerfristig gesehen CAS den gleichen Effekt oder gar einen Vorteil gegenüber der operativen Behandlung bietet.

1.3 Ziel der Studie

Diese an der Universität Regensburg durchgeführte Studie soll einen Beitrag zur Klärung der schwierigen Frage leisten, welche Therapie bei hochgradiger asymptomatischer ACI- Stenose langfristig die besseren Ergebnisse erwarten läßt. Ziel unserer Arbeit war die Nachuntersuchung von Patienten, die in den Jahren 1999 bis 2002 bei hochgradiger symptomatischer ACI- Stenose in einer prospektiven, randomisierten single center Studie entweder mit einem Karotisstent (CAS) oder mit einer Eversionsendarteriektomie (EEA) therapiert worden waren. Da bisher nur Kurzzeitergebnisse vorliegen, wurde besonderes Augenmerk auf die Langzeitergebnisse bezüglich eines Wiederauftretens einer Stenose der ACI, eines neurologischen Ereignisses (TIA; Schlaganfall) und/oder Tod gelegt. Die Ergebnisse dieser Studie sollen hier diskutiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

2.1.1 Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie war eine prospektive, randomisierte Single- Center- Studie, in der die Ergebnisse ein Jahr nach CAS bzw. EEA der Arteria carotis interna von Patienten mit hochgradiger symptomatischer ACI- Stenose verglichen wurde.

Das Nachuntersuchungsregime sah eine neurologische und klinische Untersuchung nach 6 und 12 Monaten vor, welche bei allen Patienten protokollgemäß von einem unabhängigen Neurologen durchgeführt wurde. Zusätzlich erfolgte nach 3, 6 und 12 Monaten eine duplexsonographische Begutachtung der Karotiden (Siemens Elegra, 2.5PL20, 7.5L40, Issaquah, Wa, USA) sowie eine Kontrolle mittels MRT (Magnetresonanztomographie) des Schädels (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Deutschland) und DSA (digitaler Subtraktionsangiographie) (Angiostar Plus, Siemens, Erlangen, Deutschland) der hirnversorgenden Gefäße.

Die retrospektive Langzeitnachuntersuchung nach im Schnitt mehr als 5 Jahren beinhaltete die klinische und neurologische Statuserhebung sowie eine erneute Duplexsonographie (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen) der Halsgefäße, speziell der Arteria carotis interna der behandelten Seite.

2.1.2 Studienpatienten: Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine symptomatische Stenose der Arteria carotis interna mit einem Stenosegrad $\geq 70\%$. Ermittelt wurde der Grad der Stenose durch eine selektive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gemäß den Kriterien der NASCET- Studie [6]. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten, in der genau über die Durchführung und den Zweck der Studie informiert wurde, lag in allen Fällen mindestens 24 Stunden präoperativ bzw. präinterventionell vor.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss einer Patientin bzw. eines Patienten:

- Alter unter 40 Jahre oder über 80 Jahre
- kontralaterale, symptomatische ACI- Stenose $\geq 70\%$ - 99 %
- kontralaterale, asymptomatische ACI- Stenose $\geq 90\%$ - 99 %
- ipsilaterale Tandemstenose
- AV- Malformation im Behandlungsgebiet
- zerebrale Ischämie innerhalb der letzten 4 Wochen
- frischer territorialer Infarkt in dem der Karotisstenose nachgeschalteten Gefäßterritorium mit Nachweis einer Hirnschrankenstörung im MRT
- schwere geistige Behinderung
- Demenz
- Psychose
- endogene Depression
- intrakranieller Tumor
- fortgeschrittenes Tumorleiden mit eingeschränkter Lebenserwartung
- präterminale Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 2\text{ mg/dl}$)
- vorausgegangene schwere allergische Reaktion auf nichtionisches Kontrastmittel

War aus technischen Gründen ein perkutaner Zugang z.B. auf Grund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit beidseitigem Verschluss der Arteria femoralis oder der Zugang zur Läsion im Bereich des Aortenbogens, z.B. bedingt durch eine erhebliche Elongation oder Windung der supraaortalen Gefäße, nicht möglich, so durften die betroffenen Patienten ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden.

Fanden sich in der Arteria carotis interna

- ein umflossener Thrombus,
- eine Dissektion,
- eine Pseudookklusion,
- eine fibromuskuläre Dysplasie oder
- eine Rezidivstenose nach vorangegangener Operation an der ACI,

so wurden die bislang noch für geeignet gehaltenen Personen nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren sowohl ein Myokardinfarkt ohne Revaskularisationsmaßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate, als auch die fehlende Compliance der potentiellen Kandidaten. Die Patienten, die schließlich in die Studie aufgenommen werden konnten, mussten sowohl für die Eversionsendarteriektomie als auch für die interventionelle Behandlung mittels Karotisstent geeignet sein.

2.1.3 Randomisierung

Im Zeitraum von August 1999 bis April 2002 konnten insgesamt 87 Patienten mit symptomatischer hochgradiger Stenose ($\geq 70\%$) der Arteria carotis interna, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, randomisiert werden. Die Randomisierung wurde durch das Zentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien (Abteilung medizinische Biometrie, Universität Heidelberg) durchgeführt. Ursprünglich sollten 200 Patienten randomisiert werden. Als im Jahr 2002 die fast identische Studie nach dem SPACE-1 Protokoll [11] anliefe, beschloss man die Randomisierung mit Patient Nummer 87 zu stoppen. Die Patienten wurden nach einem Randomschlüssel nach der Zufallsverteilung randomisiert, wobei je eine Hälfte in den chirurgischen Arm, die andere Hälfte in den interventionellen Arm einfluss. Es erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre), Stenosegrad ($70\% - 90\%$ vs. $> 90\% - 99\%$) und Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Behandelt wurde innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung. Eine genaue Aufschlüsselung des Patientenkollektivs ist Tabelle 3 zu entnehmen.

	Alle	Stent Gruppe	EEA Gruppe
Patientenzahl	87	43	44
Alter (MW \pm SD)*	68,5 \pm 7,9	67,9 \pm 9,1	68,4 \pm 6,6
Alter >70	41	20	21
Risikofaktoren			
Hypertonie	68	34	34
Hypercholesterinämie	45	22	23
KHK ¹	38	18	20
Raucher/ Exraucher	37	19	18
Diabetes mellitus	34	19	15
pAVK ²	16	8	8
> 2 Risikofaktoren	45	23	22
Neurolog. Symptome			
TIA ³	41	23	18
Schlaganfall	30	12	16
Amaurosis fugax	21	8	13
Stenosen			
Stenosegrad in % (MW \pm SD) *	84,9 \pm 9,2	84,7 \pm 9,4	85,1 \pm 9,2
Kontralaterale ACI [#] Stenose \geq 70%	8	2	6
AVST ⁴ \geq 70% oder Verschluss	15	6	9

Tabelle 3:

Baseline- Charakteristika des Patientenkollektivs.*Mittelwert \pm Standardabweichung;
¹Koronare Herzerkrankung; ²periphere arterielle Verschlusskrankheit; ³Transitorisch
ischämische Attacke; [#]Arteria carotis interna; ⁴Arteria vertebralis- Stenose

2.2 Voruntersuchungen

2.2.1 Neurologische Statuserhebung und Duplexsonographie

Um die Ausprägung der neurologischen Symptomatik präinterventionell/ präoperativ genau bestimmen zu können, wurde eine klinisch- neurologische Untersuchung sowie eine Duplexsonographie (Siemens Elegra, 2.5PL20, 7.5L40, Issaquah, Wa, USA) der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Regensburg durchgeführt. Die Untersuchung der extrakraniellen Gefäße (Aa. carotides communes, internae und externae) erfolgte dabei im Seitenvergleich in longitudinaler und axialer Schnittführung. Die intrakraniellen Gefäße (Circulus arteriosus Willisii, intrakranieller Abschnitt der Aa. carotides internae) wurden beidseits transtemporal in axialer und koronarer Schichtung beurteilt. Zur genauen Quantifizierung des Stenosegrades nebst Einteilung der Stenosen durch DSA gemäß der NASCET- Kriterien (vgl. 1.2.6) lag das Augenmerk auf zwei Hauptparametern:

Zum einen wurden die peaksystolischen Strömungsgeschwindigkeiten in der A. carotis interna (ICPVS), respektive die maximalen Frequenzen der A. carotis interna (ICPFC), zum anderen die Relation zwischen den peaksytolischen Strömungsgeschwindigkeiten, respektive Frequenzen, der A. carotis interna und der gleichseitigen A. carotis communis zur Stenosegradeinteilung herangezogen (vgl. Tabelle 4 unter 2.6). Abbildung 2 zeigt einen typischen duplexsonographischen Befund bei hochgradiger ACI- Stenose. Die Strömungsbehinderung des Blutes durch arteriosklerotische Gefäßverengung wird durch diese Technik colorimetrisch sichtbar und messbar.

Um den neurologischen Status präinterventionell bzw. präoperativ möglichst zutreffend dokumentieren zu können, bediente man sich des Barthel- Index (systematische Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen in zehn

unterschiedlichen Tätigkeitsbereichen), der modified Rankin scale (Aussagen über Mobilität und Selbstständigkeit des Patienten) [63] und der NIH- Stroke- Skala (Beurteilung des Patienten durch Punktwerte in verschiedenen neurologischen Funktionsbereichen/ Items).

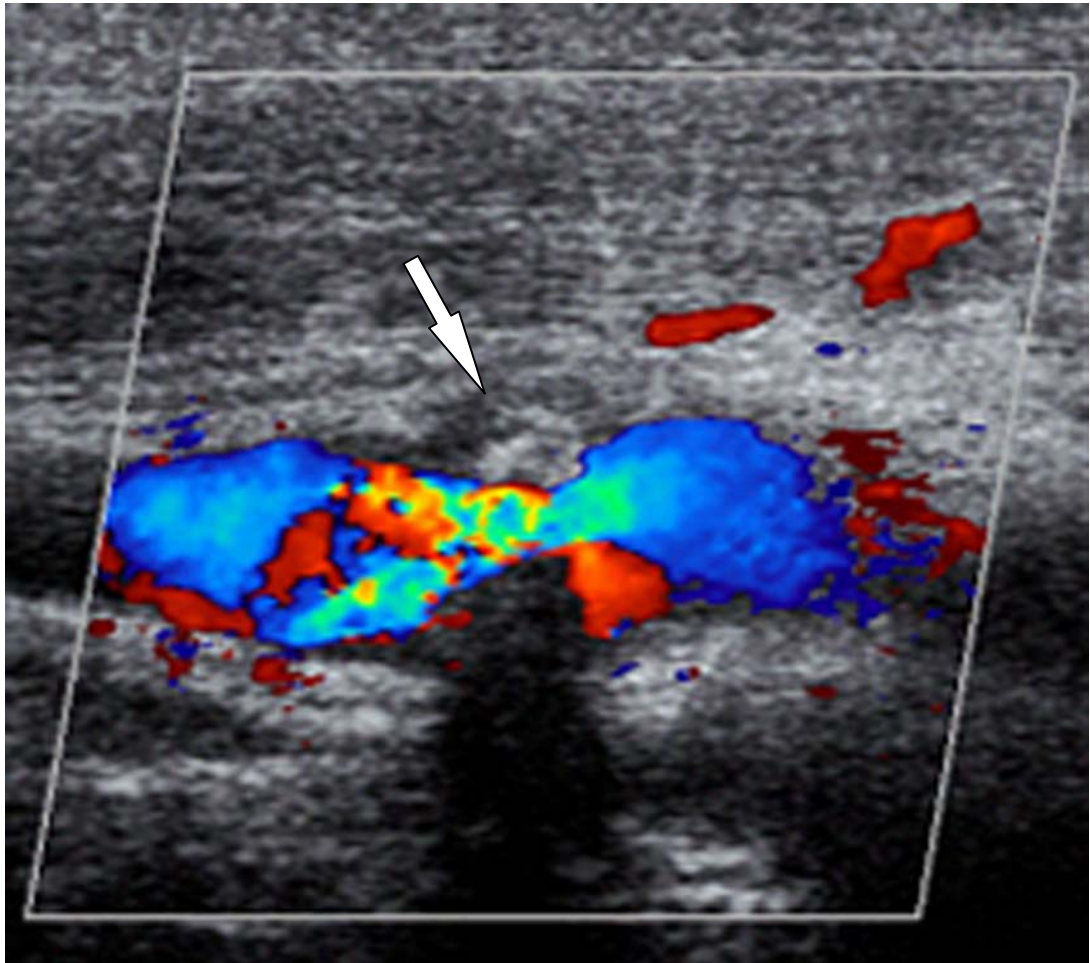


Abbildung 2:

Duplexsonographische Darstellung einer hochgradigen Stenose der Arteria carotis interna (Pfeilmarkierung) mit Strömungsbeschleunigung bei Gefäßverengung

2.2.2 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die Patienten wurden erst nach einer Darstellung ihrer supraaortalen Gefäße in die Studie aufgenommen. Mittels selektiver digitaler Subtraktionsangiographie (Angiostar Plus, Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden die beiden Karotiden, die Vertebralarterien sowie das intrakranielle Gefäßsystem eines jeden Patienten einer genauen Untersuchung zugeführt. Man fertigte drei verschiedene Darstellungen an: posterior- anterior, lateral und eine 45 Grad Schrägansicht. Als Kontrastmittel wurden 120- 200 ml Ultravist 300 (Schering, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Beurteilung des Stenosegrades basierte auf den Darstellungen der DSA und wurde gemäß den NASCET- Kriterien [6] (vgl. Tabelle 1 unter 1.2.6) vorgenommen.

2.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT) und cranielle Computertomographie (cCT)

Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine Magnetresonanztomographie (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Deutschland) des Gehirns (axiale FLAIR, axiale TURBO- T2, axiale T1 nativ, axiale T1 und Gd, koronare T1 nativ, axiale T1 und Gd, koronare T1 und Gd) durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde 0,3 mmol/kg Körpergewicht Magnevist (Schering, Berlin, Deutschland) verabreicht. Bestanden Kontraindikationen für eine MRT, z.B. Herzschrittmacher, Platzangst, MRT-untaugliche Gefäßclips oder sonstige ferromagnetische Materialien, so wurde alternativ eine cranielle Computertomographie (CCT) nativ und mit Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Berlin, Deutschland) angefertigt.

2.3 Periprozedurale Medikation und Anästhesieverfahren

Alle Patienten, egal in welche Gruppe sie randomisiert wurden, erhielten vier Tage präinterventionell bzw. präoperativ täglich 75 mg Clopidogrel (Iscover, Bristol-Meyers Squibb Pharma EEIG, Ickenham, U.K.) und 100 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin, Bayer, Leverkusen, Deutschland). Dieses Therapieregime behielt man für 30 Tage bei. Alternativ wurde einen Tag vor Operation/Intervention eine Einmaldosis von 300 mg Clopidogrel verabreicht und dann postinterventionell/postoperativ mit einer Dosis von 75 mg Clopidogrel und 100 mg Acetylsalicylsäure täglich für 30 Tage weitertherapiert. Nach Ablauf der 30-tägigen Doppeltherapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure begann man eine Dauertherapie mit 300 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Allen Patienten wurde nach Operation/Intervention für 5 Tage niedermolekulares Heparin (Fraxiparin) in einer Dosierung von 100 IE/kg Körpergewicht einmal täglich subkutan verabreicht. Alle behandelten Patienten blieben für 24 Stunden kardiopulmonal am Monitor überwacht.

Um die Vergleichbarkeit der beiden Methoden zu gewährleisten wurden beide Therapieverfahren in Regional- bzw. Lokalanästhesie durchgeführt. Der femorale Zugang für die interventionelle Therapie fand in Lokalanästhesie statt. Bei der EEA wurden 30 – 40 ml 1 %iges Lokalanästhetikum (Xylonest, Astrazeneca GmbH, Wedel, Deutschland) im Sinne eines WINNIE-Blocks, sowie zur zusätzlichen subkutanen Infiltration verabreicht. Bei insgesamt sieben Patienten der operativen Gruppe musste aufgrund mangelnder Compliance zu einer Inhalationsnarkose übergegangen werden. Alle CAS-Prozeduren konnten wie geplant in komplikationsloser Lokalanästhesie vorgenommen werden.

2.4 Interventionelle Therapie: Stenting der ACI- Stenose

Die Karotisstents wurden alle von erfahrenen Neuroradiologen mit mehr als 50 Eingriffen vor Studienbeginn durchgeführt. Unmittelbar vor Beginn des Eingriffs erhielten die Patienten zusätzlich 500 mg Acetylsalicylsäure (Aspisol, Bayer, Leverkusen, Deutschland) intravenös. In Lokalanästhesie erfolgte über einen femoralen Zugang das Einbringen einer 7F oder 8F- Führungsschleuse (Carotid guiding sheath, Cook Europe, Bjaeverskov, Denmark) in die Aorta descendens bis zur ACC unter kontinuierlicher Druckinfusion mit heparinisierter 0,9 %iger NaCl-Lösung.

Nach Wahl einer geeigneten Projektion in der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) wurde die Stenose angiographisch dargestellt. Anschließend erfolgte mittels eines geraden, hydrophil beschichteten 0,035-Inch- Führungsdrahtes (Terumo, Tokio, Japan) oder eines gebogenen 0,035-Inch- Führungsdrahtes (Radiofocus, Terumo Europe N.V., Leuven, Belgium) das Einbringen eines 5F Diagnostikkatheters (JB1, Cook Europe, Bjaeverskov, Denmark) in die A. carotis communis und das Passieren der Stenose in der ACI. Nach erneuter angiographischer Kontrolle konnte nach Einbringen eines 0,020-Inch- Drahtes mit flexibler Spitze (Schneider, Boston Scientific, Watertown, USA, bzw. PTA Wire, Boston Scientific Corp., Natick, USA) der Diagnostikkatheter entfernt werden.

Im Anschluss daran wurde ein 6F- Carotid Wall Stent (Boston Scientific, Watertown, USA) (Abbildung 3) im stenosierten Abschnitt platziert und freigesetzt. Unmittelbar vor Stentimplantation wurden prophylaktisch 0,5 – 1 mg Atropin (Atropinsulfat, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) intravenös und 10.000 IE unfragmentiertes Heparin intraarteriell verabreicht. Den Durchmesser des Carotid- Wall- Stents wählte man mindestens 1-2 mm größer als den maximalen Gefäßdurchmesser der entsprechenden ACC. Mit Ausnahme der weiter distal gelegenen ACI- Stenosen platzierte man den Stent regelhaft von der ACI bis zur Gabelung der ACC.

Eine Nachdilatation nach erfolgreicher Stentimplantation erfolgte mit einem Dilatationskatheter (Bijou, Boston Scientific Corp., Natick, USA), wobei dessen Durchmesser (meist 5 – 7 mm) dem nachgeschalteten Gefäßsegment angepasst wurde. Der Dilatationsvorgang war so kurz wie möglich zu halten und dauerte in der Regel nicht länger als 5 - 10 Sekunden.

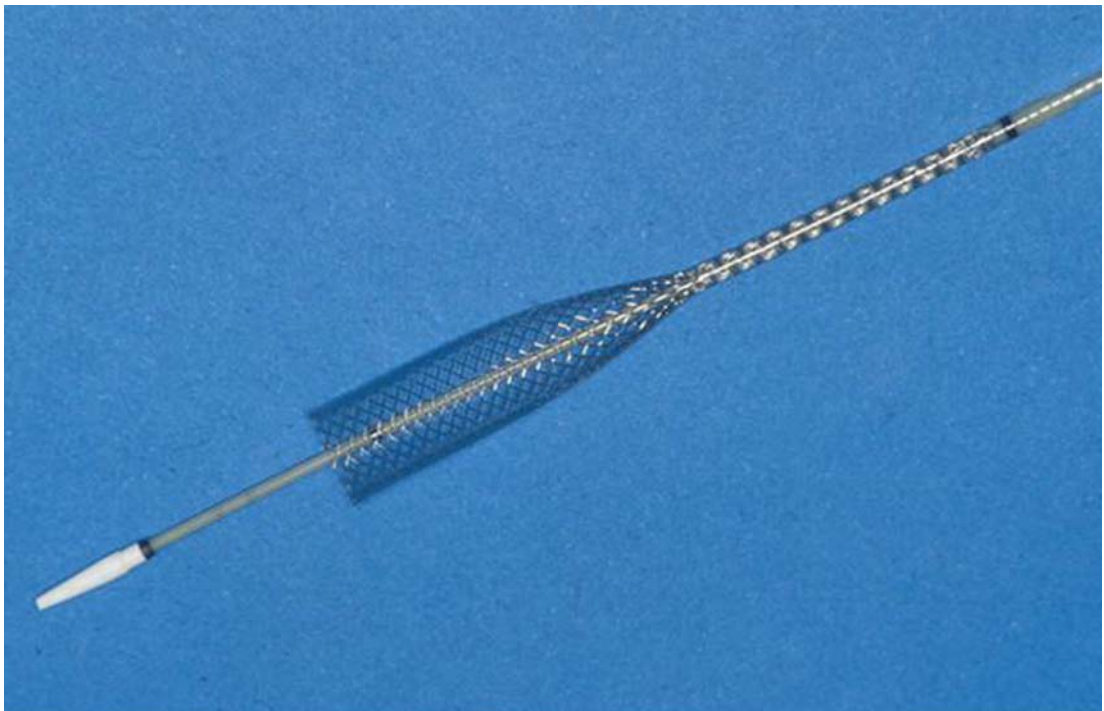


Abbildung 3:

Carotid Wall Stent der Firma Boston Scientific, Watertown, USA. Der Stent ist bereits zur Hälfte expandiert

Zur Kontrolle wurde die behandelte Karotisbifurkation in mindestens drei Ebenen (anterior- posterior, lateral und 45 Grad Schrägansicht), sowie die nachgeschaltete Großhirnhemisphäre in zwei Ebenen dargestellt. Nach dieser Abschlusskontrolle endete die interventionelle Therapie mit Entfernung der Führungsschleuse und dem Verschluss des Zugangsgefäßes mittels eines Verschlusssystems (Prostar XL, Abbott Lab., Redwood City, USA) oder durch manuelle Kompression. Die Maßnahme

wurde bei einer Reststenose < 30 % als erfolgreich eingestuft. In keinem der Fälle wurde der stenosierte Gefäßabschnitt vordilatiert. Embolie- Protektionssysteme kamen nicht zum Einsatz.

2.5 Operative Therapie: Eversionsendarteriektomie

Die Operation an der A. carotis interna erfolgte ebenso wie die Stentimplantation in Lokalanästhesie mit zusätzlicher Regionalanästhesie. Alle Eingriffe wurden von einem erfahrenen Gefäßchirurgen mit durchschnittlich 200 Eingriffen pro Jahr an den hirnversorgenden Arterien durchgeführt. Unmittelbar vor Setzen des Hautschnittes wurde den Patienten zur systemischen Heparinisierung unfragmentiertes Heparin in einer Dosis von 110 IE/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Nach typischem Hautschnitt am Rand des M. sternocleidomastoideus, sorgfältiger Präparation und Anschlingen der Karotisgabel erfolgte die Freilegung des Glomus und die Infiltration des Selbigen mit etwas Lokalanästhetikum (Xylonest, Astrazeneca GmbH, Wedel, Deutschland). Dadurch sollten eventuelle systemische Reaktionen unterbunden werden.

Unter systemischer Heparinisierung wurde die Karotisgabel ausgeklemmt und nach Absetzen der A. carotis interna die Eversionsendarteriektomie sowie, falls notwendig, die typische offene Endarteriektomie der Karotisgabel und der A. carotis externa durchgeführt. Abbildung 4 zeigt beispielhaft einen Operationssitus nach durchgeführter EEA der ACI. Diese wird mittels Pinzette am rechten unteren Bildrand gespannt. Die ACC und ACE sind jeweils angeschlungen, die ACE zusätzlich mittels Gefäßklemme (Bildmitte) in Position gehalten.

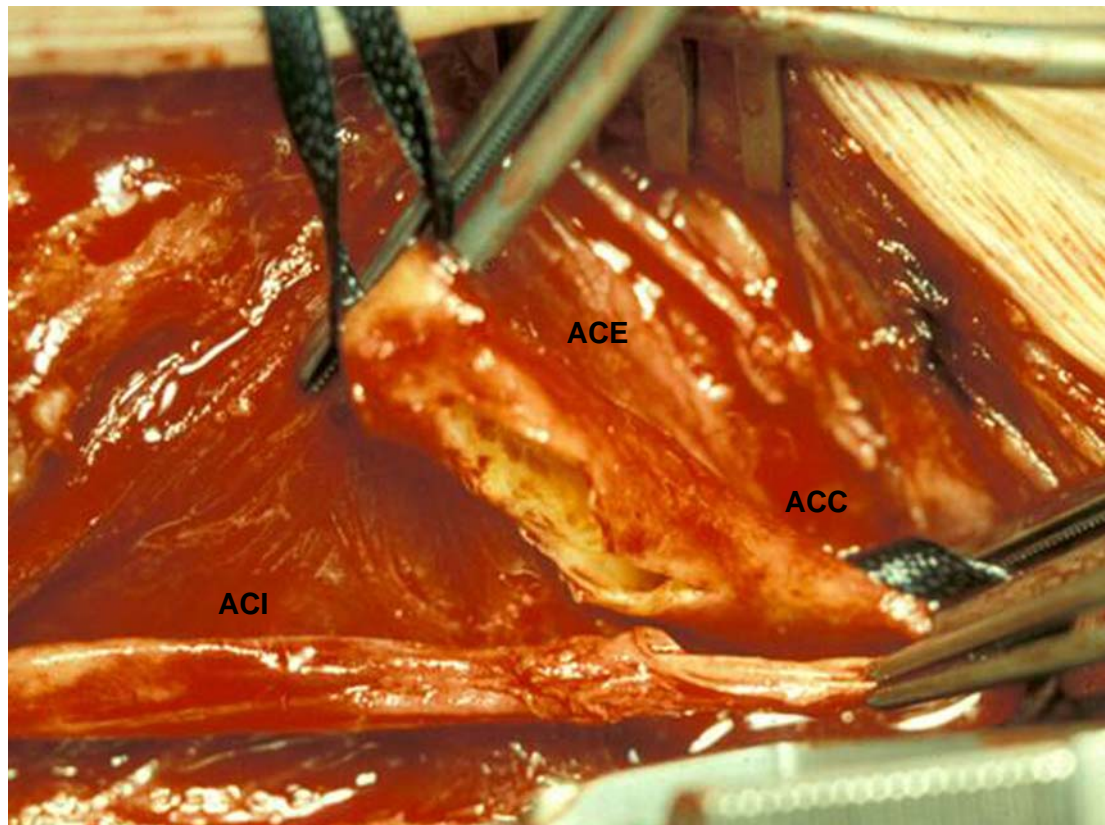


Abbildung 4:

Operationssitus: Bereich der Karotisbifurkation mit abgesetzter ACI. Diese ist bereits erfolgreich endarteriektomiert. ACC und ACE jeweils angeschlungen und ausgeklemmt

Nach Endarteriektomie der A. carotis interna erfolgte eine intraoperative Stumpfdruckmessung. Die Operation fand unter der ständiger Ableitung von somatosensorisch evozierten Potentialen statt. Eine Abflachung der somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) unter 30 % ihres Ausgangswertes oder eine auffällige Neurologie galten als Zeichen für die notwendige Anlage eines temporären intraluminalen Shunts. War eine temporäre Shunteinlage notwendig, so wurde dieser zunächst nach distal, anschließend nach proximal eingebracht. Die Fixierung erfolgte mittels spezieller Shuntklemmen. Eine ausreichende Perfusion der ipsilateralen Hirnhemisphäre konnte so zu jeder Zeit sichergestellt werden. Der

Shunt konnte bis kurz vor Vervollständigung der Gefäßanastomose in situ belassen werden.



Abbildung 5:

Operativ gewonnenes Eversionspräparat nach Eversionsendarteriektomie der Arteria carotis interna (unten); oben Gegenpart aus dem Bifurkationsbereich

Nach erfolgter Eversionsendarteriektomie, ein typisches Eversionspräparat zeigt Abbildung 5, wurde eine streckende Seit- zu- Seit Reimplantation der A. carotis interna schräg in die Karotisgabel mit 6-0 monofilem resorbierbarem Faden in fortlaufender Nahttechnik durchgeführt (Abbildung 6). Vor vollständigem Anastomosenverschluss wurden alle beteiligten geklemmten Gefäße geflushed, d.h. der Blutstrom kurz freigegeben. Um möglichen Embolisationen aus der A. carotis communis in die A. carotis interna vorzubeugen, wurde der Blutfluss zunächst in die

A. carotis externa freigegeben. Erst danach wurde die Klemmung der ACI aufgehoben.

Im Anschluss daran erfolgte die intraoperative Kontrolle der Gefäßanastomose und mittels digitaler Subtraktionsangiographie. Dargestellt wurde die Rekonstruktion im Verlauf bis zu den intrakraniellen Anteilen des nachfolgenden Stromgebietes. Nach erneuter sorgfältiger Blutstillung und Anlage einer Redondrainage wurde die Wunde schichtweise verschlossen und ein steriler Wundverband angelegt



Abbildung 6:

Operationssitus: Bereich der Karotisbifurkation nach erfolgreicher EEA und streckender Seit- zu Seitanastomose der ACI in fortlaufender Nahttechnik

2.6 Langzeit- Nachuntersuchung

Im August 2006 begannen wir mit den Nachuntersuchungen hinsichtlich der Therapieerfolge beider Methoden nach mehr als 12 Monaten nach Behandlung. Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen 1, 6 und 12 Monate nach Intervention/OP lagen bereits vor (vgl. 3.1).

Das Augenmerk sollte besonders auf der klinisch- neurologischen Untersuchung und der duplexsonographischen Evaluation (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen, Germany) eventueller Restenosen nach Stentimplantation oder Eversions-endarteriektomie mehr als fünf Jahre nach primär erfolgreicher Therapie liegen. Eine spezielle Differenzierung zwischen postprozeduralen Reststenosen, wie sie damals mittels DSA diagnostiziert worden waren und nun neu aufgetretenen Restenosen erfolgte nicht. Die Untersucher waren unabhängige Neurologen, die weder in die chirurgische, noch in die interventionelle Behandlung involviert waren. Falls Patienten nicht zur Kontrolluntersuchung an das Universitätsklinikum Regensburg kommen konnten wurden sie vor Ort durch Mitarbeiter der Abteilung untersucht bzw. es wurden die letzten von auswärtigen Kollegen angefertigten Befunde angefordert. Der Stenosegrad wurde erneut gemäß der NASCET- Kriterien [6] bestimmt und diesmal in nur drei Kategorien unterteilt: Restenose < 50 %, 50 – 70 % und > 70 % (vgl. Tabelle 4). Im Falle einer duplexsonographisch diagnostizierten Restenose > 70 % auf der behandelten Seite wurde eine DSA zur weiteren Abklärung durchgeführt.

Bei den noch vor Abschluss der Nachuntersuchung verstorbenen Patienten wurden die letzten Arztbriefe und Untersuchungen von den jeweiligen niedergelassenen Kollegen und Krankenhäusern angefordert und hinsichtlich neurologischer Ereignisse und der jeweiligen Todesursache ausgewertet.

Stenosegrad in %	0	1-30	30-50	50-70	70-90	>90	99*	100
Spitzenfluss in [m/s]	<1.2	<1.25	<1.25	<2.5	<5	>5		
(KHz Doppler)		(<4)	(<4)	(4-8)	(8-16)	(>16)		
ICA/CCA Index	0	0	1.8-2	2-4	4-8	>8		
v enddiastolisch in [m/s]			<1	1-1.4	>1.4	>1.5	#	
Turbulenzen	-	(+)	+	+++	+++	+++		

Tabelle 4:

Duplexsonographische Kriterien zur Quantifizierung von Restenosen gemäß McCabe et al. [8]. Alle Stenosen > 70 % wurden zusätzlich mittels DSA gemäß den NASCET Kriterien bestimmt; * Pseudookklusion; # Pseudovenöser Fluss

2.7 Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse sind in Mittelwerten \pm Standardabweichung, Absolutwerten und in Prozentanteilen angegeben. Zur Anwendung kamen Kaplan-Meier-Plots gefolgt von einem Log-rank-Test. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 13.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Werte von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

2.8 Kostenträger und Finanzierung

Bei unserer Studie handelt es sich um eine investigator driven study. Finanzielle Unterstützung erfolgte durch die Firmen Bristol Myers Squibb und Boston Scientific. Diese Unternehmen hatten weder Einfluss auf das Studiendesign, die Sammlung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse, noch auf die Interpretation der Selbigen oder Art und Weise deren Publikation.

3 Ergebnisse

Zwischen August 1999 und April 2002 wurden 87 Patienten, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten (vgl. 2.1.2), für diese prospektive Studie CAS vs. EEA randomisiert. Aufgrund des im Jahre 2002 anlaufenden fast identischen SPACE- 1 Protokolls [11] wurde die Randomisierung mit Patient Nummer 87 gestoppt.

3.1 Short- Term- Results 6 bzw. 12 Monate nach Therapie

Bereits die Untersuchungsergebnisse nach sechs und zwölf Monaten zeigten trotz kleiner Fallzahl einen Trend hinsichtlich der Langzeiterfolge beider Methoden. Die ersten vorläufigen Ergebnisse von 23 Patienten nach Intervention bzw. Operation wurden bereits zusammen mit dem Studiendesign im Jahr 2000 veröffentlicht [64]. Einen Überblick der Ereignisse und Resultate 12 Monate nach Operation bzw. Intervention sind Tabelle 5 zu entnehmen.

In der CAS- Gruppe traten ein Jahr nach Einbringen der Stents mehr neurologische Komplikationen und mehr mittels MRT diagnostizierbare asymptomatische ipsilaterale zerebrale Läsionen auf als in der EEA- Gruppe. Ein Patient der CAS- Gruppe erlitt einen Schlaganfall (neurologische Symptomatik länger als 24 Stunden anhaltend), drei weitere eine transitorische ischämische Attacke (TIA) nach Stentimplantation. Aus der EEA Gruppe zeigten zwei Patienten Symptome einer TIA nach Eversionsendarteriektomie. Ein Schlaganfall ereignete sich postoperativ bei keinem der EEA- Patienten. Periprozedurale Komplikationen, hauptsächlich bedingt durch Nachblutungen der Wunden waren unter den EEA Patienten häufiger. Bei zwei Patienten der Stent Gruppe (4,8 %) musste nach frühen Restenosen

> 70 % erneut interventionell/ chirurgisch behandelt werden. In der EEA Gruppe waren im ersten Jahr nach Operation keine Restenosen aufgetreten [10].

Ereignisse	CAS (n=43)	CEA (n=44)
Schlaganfall	1	0
TIA*	3	2
Tod	0	0
Myokardinfarkt	0	1
Lokale Komplikationen	1	8
Hämatom	1	6
Wundinfekt	0	1
Kraniale Nervenverletzung	0	1
Restenose > 70 %	2	0

Tabelle 5:

1- Jahresergebnisse: Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt, * transitorische ischämische Attacke, lokale Komplikationen und Restenosen

3.2 Langzeitergebnisse

3.2.1 Überlebensrate im Patientenkollektiv

Die Langzeit- Nachuntersuchung des Patientenkollektivs erfolgte im Schnitt nach $66 \pm 14,2$ Monaten unter den CAS- Patienten und nach durchschnittlich $64 \pm 12,1$ Monaten unter den Patienten der EEA- Gruppe. In der Zeit zwischen Intervention bzw. Operation bis zur finalen Nachuntersuchung verstarben insgesamt 23 Patientinnen und Patienten (10 der CAS- Gruppe, 13 der EEA- Gruppe).

Tabelle 6 gibt detailliert über die verschiedenen detektierten Todesursachen während des Nachbeobachtungszeitraumes Auskunft.

	CAS (n=10)	CEA (n=13)
Ipsilateraler Schlaganfall	1	0
Myokardinfarkt/ Herzfehlfunktionen	4	3
Tumorleiden	2	3
Leberversagen	0	1
Lungenembolie	0	1
Diabetisches Koma	1	0
Gastrointestinale Ischämie oder Blutung	1	1
M. Parkinson	0	1
Todesursache unbekannt	1	3

Tabelle 6:

Todesursachen während des Nachbeobachtungszeitraumes gemäß den Aufzeichnungen der zuletzt behandelnden Ärzte und Krankenhäuser

Erklären lässt sich die relativ hohe Anzahl von Todesfällen während des Nachbeobachtungszeitraums durch die Tatsache, dass bereits zum Behandlungszeitpunkt das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten $68,5 \pm 7,9$ Jahre betrug. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens beider Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 7). Drei Patienten (3,4 %) konnten aufgrund fehlender Nachuntersuchungen und fehlender Dokumentation nicht in die Ergebnisse der Langzeituntersuchung eingeschlossen werden.

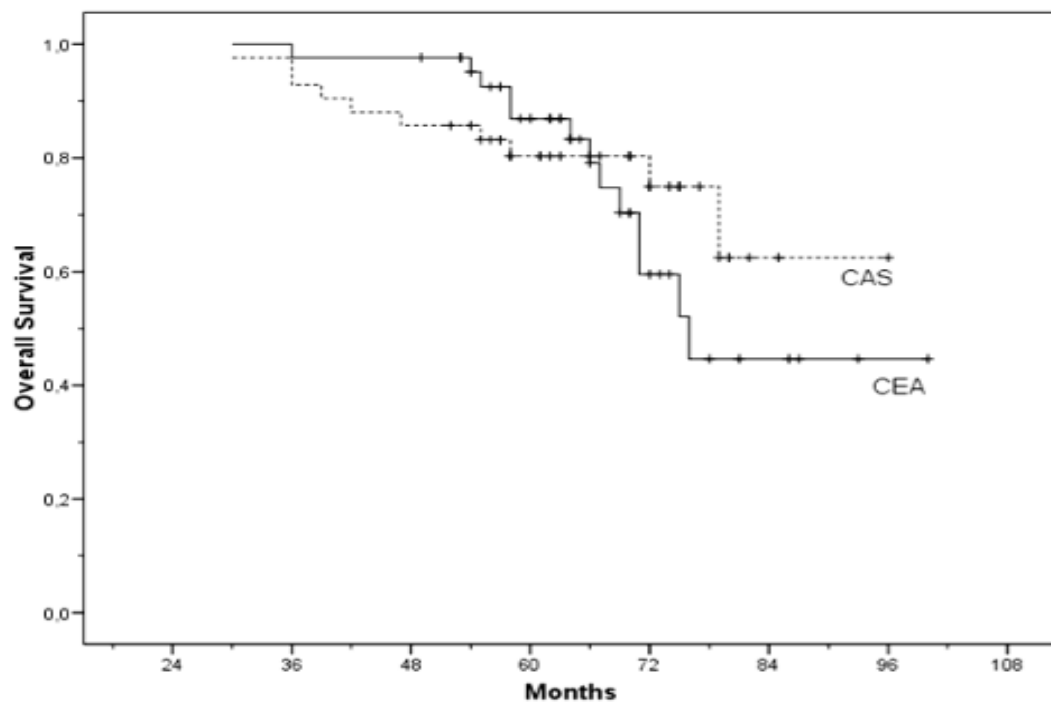


Abbildung 7:

Gesamtüberleben aller Studienpatienten in Monaten nach Behandlung

3.2.2 Neurologische Ereignisse

In der Gruppe der CAS- Patienten war das Auftreten von ipsilateralen Schlaganfällen (4/42) signifikant höher als in der Gruppe der EEA- Probanden (0/42) (Abbildung 8). Ein Patient der CAS- Gruppe verstarb 3 Jahre nach Intervention an einem ipsilateralen Schlaganfall. Drei Patienten erlitten einen ipsilateralen Schlaganfall jeweils 1,3 Jahre, 1,7 Jahre und 2,2 Jahre nach Stentimplantation. Ein Patient wies 6,3 Jahre nach CAS Symptome im Sinne einer TIA auf und zeigte eine > 70% ige ipsilaterale Restenose. Bei einem Patienten der EEA- Gruppe ereignete sich 51 Monate postoperativ ebenfalls eine TIA. Es fand sich keine Restenose der ACI, der Patient stand jedoch aufgrund einer Arrhythmia absoluta unter oraler Antikoagulation. Bezüglich des Auftretens ipsilateraler Schlaganfälle und dem Auftreten von ipsi- und contralateralen Schlaganfällen gab es keine Unterschiede (Abbildung 9).

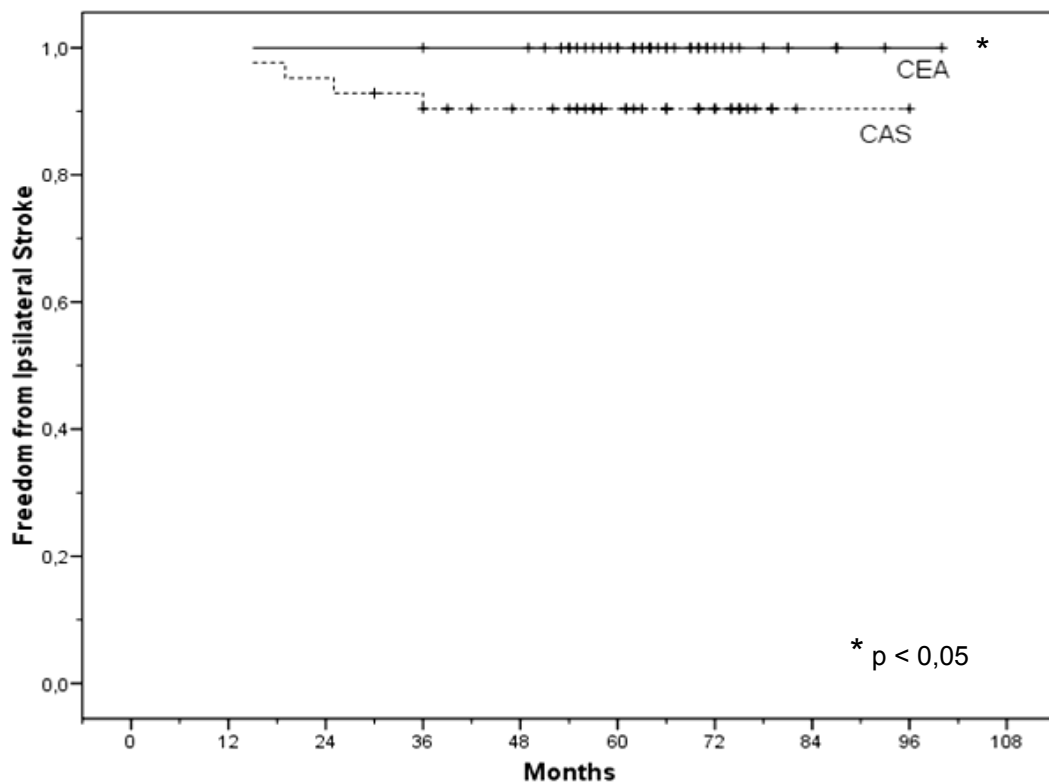


Abbildung 8:
Auftreten von ipsilateralen Schlaganfällen mehr als 1 Jahr nach EEA oder CAS

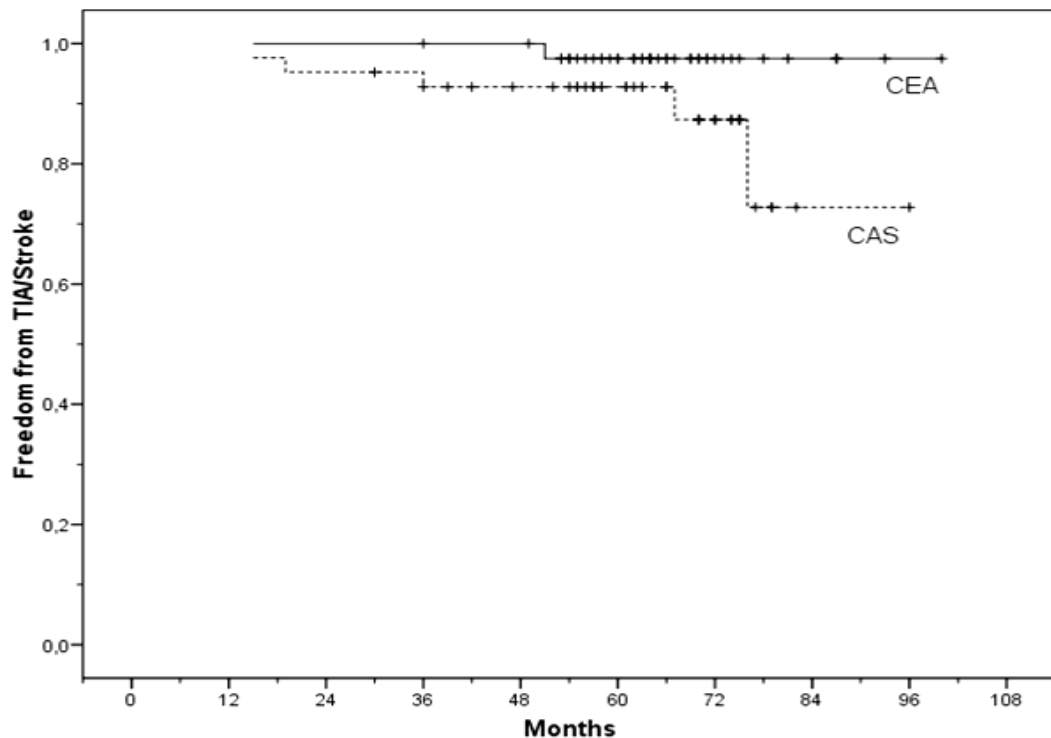


Abbildung 9:
Auftreten von TIA/Schlaganfall (seitenunabhängig)

3.2.3 Restenosen und Reinterventionen

In der CAS- Gruppe fand sich eine signifikant höhere Restenoserate (Stenose >70% oder Verschluss) als unter den nachuntersuchten Patienten der EEA- Gruppe (6/32 gegenüber 0/29). Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Restenoseraten der jeweils behandelten Seiten in den jeweiligen Gruppen.

Zudem wiesen 8 von 32 untersuchten CAS- Probanden (25%) mittelgradige Restenosen (Stenose < 70 %) der ipsilateralen ACI auf. In der EEA- Gruppe wies nur ein Patient von 29 eine mittelgradige Restenose auf (3,4 %).

Zwei der sechs Restenosen aus der CAS- Gruppe wurden innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation festgestellt (7 und 12 Monate nach Intervention). Die vier weiteren Restenosen oder Verschlüsse der Stents fielen jeweils bei Kontrollen nach 1.7, 2.2, 5.9 und 6.3 Jahren nach Einbringen des Stents auf.

Hinsichtlich der Beschaffenheit der Restenosen konnten zwei verschiedene Typen identifiziert werden. 3 der 6 hochgradigen Restenosen wurden durch ein Kinking des distalen Stentendes verursacht (Abbildung 11).

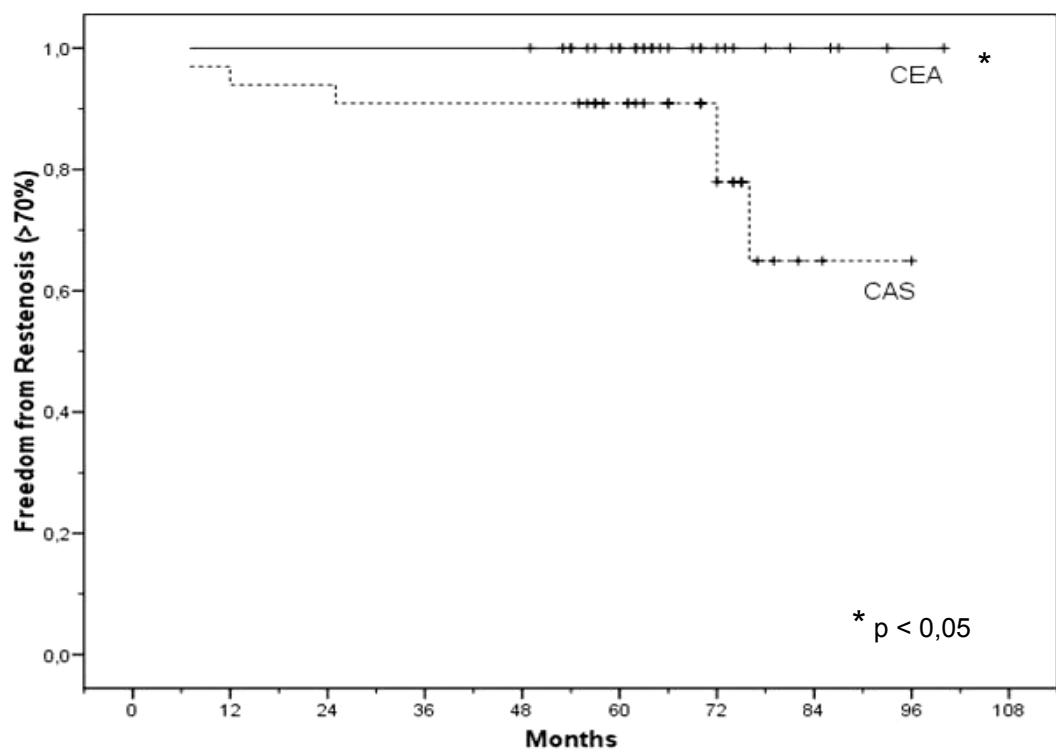


Abbildung 10:(Figur 3a)

Auftreten von Restenosen >70 % nach EEA oder CAS



Abbildung 11:

Digitale Subtraktionsangiographie des supraaortalen extrakraniellen Stromgebietes bei liegendem Karotisstent. Kontrastierung von ACC, ACE und ACI mit hochgradiger Knickstenose der ACI am distalen Stentende (Pfeilmarkierung)

In diesen Fällen wurde der Stent jeweils chirurgisch entfernt und ein Interponat eingebracht bzw. die Karotisbifurkation in toto rekonstruiert. Eine Reintervention mittels PTA/ Stent hätte in diesen Fällen die Ursache des Problems nicht beheben können (Abbildung 12).

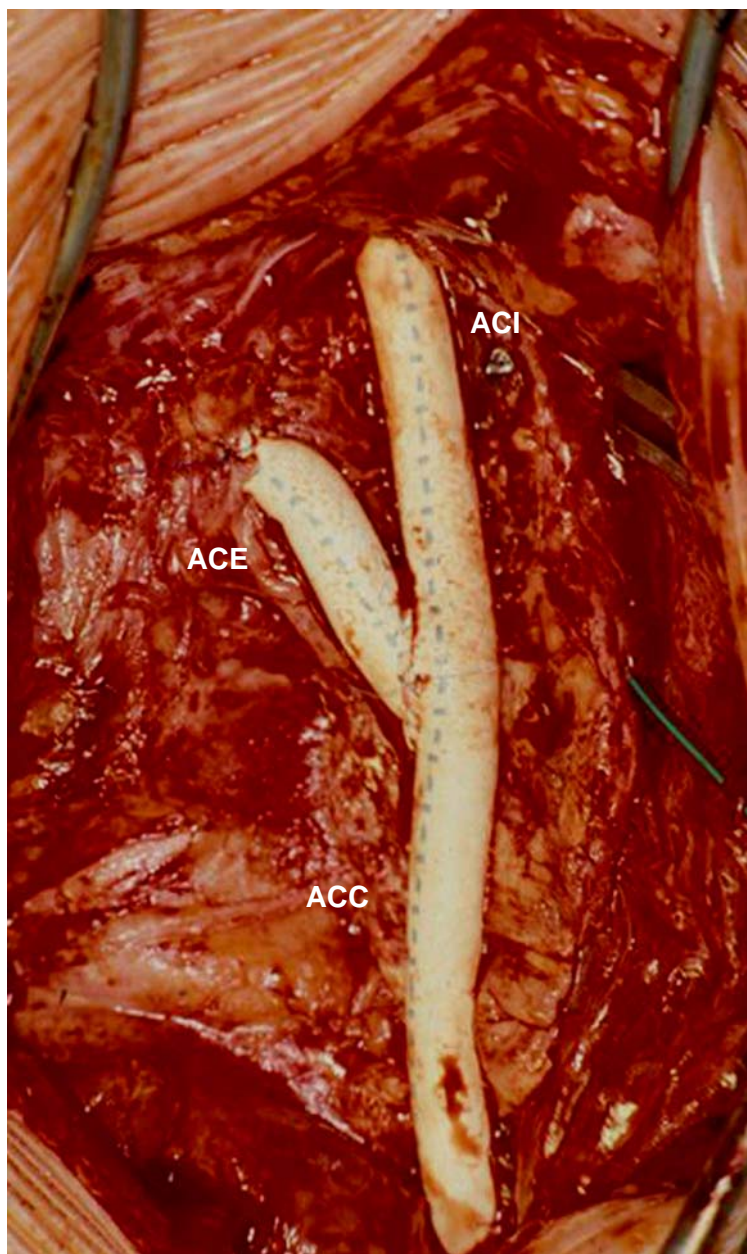


Abbildung 12:

Operationssitus: Bereich der Karotisbifurkation mit komplett rekonstruierter Karotisgabel mittels Gefäßprothese nach Stentexpplantation bei Verschluss

Bei zwei weiteren Patienten der Stentgruppe lag der hochgradigen Restenose eine signifikante Intimahyperplasie zu Grunde, die zu einer Instentstenose geführt hatte (Abbildung 13). Aufgrund des langstreckigen Befundes erfolgte ebenfalls eine Stentexplantation sowie die Rekonstruktion des Gefäßes mittels Interponates.



Abbildung 13:

DSA des supraaortalen extrakraniellen Stromgebietes mit liegendem Karotisstent in der ACI; deutlich verengtes Stentlumen bei Restenose

Bei einem der 29 EEA-Patienten fand sich eine Restenose $< 50\%$. Eine hochgradige Stenose ($> 70\%$) konnte in den Nachuntersuchungen bei keinem der EEA-Probanden festgestellt werden.

Die Reinterventionsrate war in der Gruppe der CAS-Patienten signifikant höher als unter den Patienten der EEA-Gruppe (Abbildung 14). Bei 5 von 32 Patienten (15,6 %) war nach CAS eine Reintervention mit chirurgischer Stententfernung notwendig. 3 dieser Patienten wiesen neurologische Symptome auf. In 3 der 5 Fälle lag eine hochgradige Restenose ($> 70\%$) als Ursache vor. Bei einem weiteren Patienten fand sich ein akuter Verschluss des Stents (Abbildung 15) mit progredientem Schlaganfall.

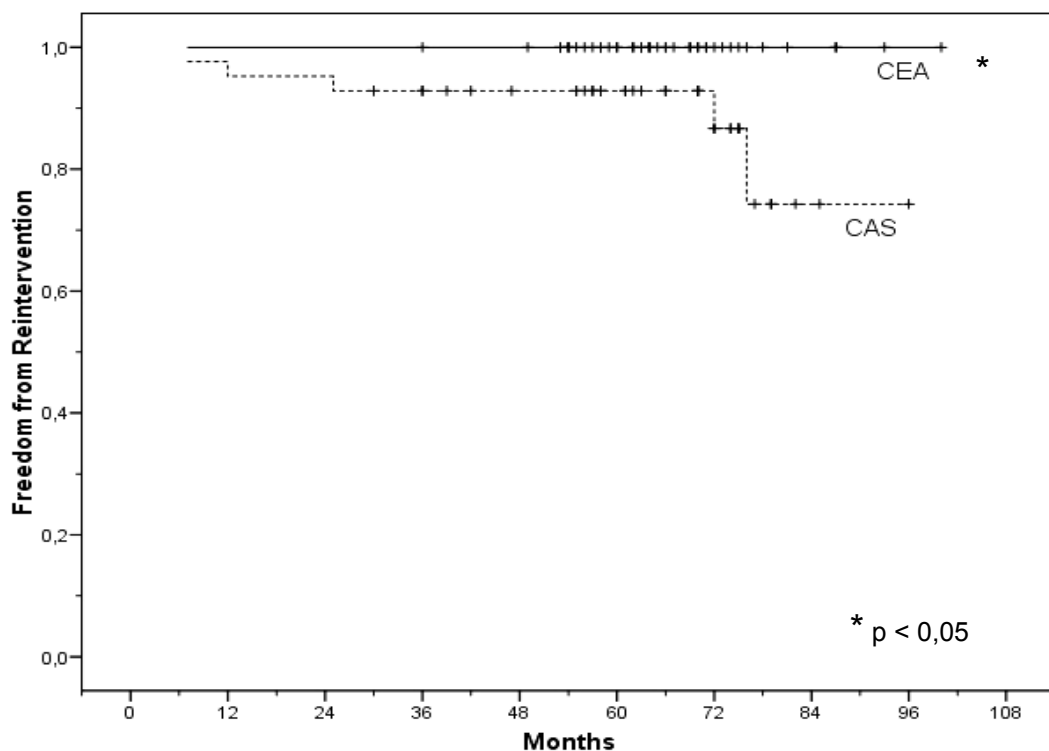


Abbildung 14:

Notwendigkeit einer Reintervention in Monaten nach EEA bzw. CAS

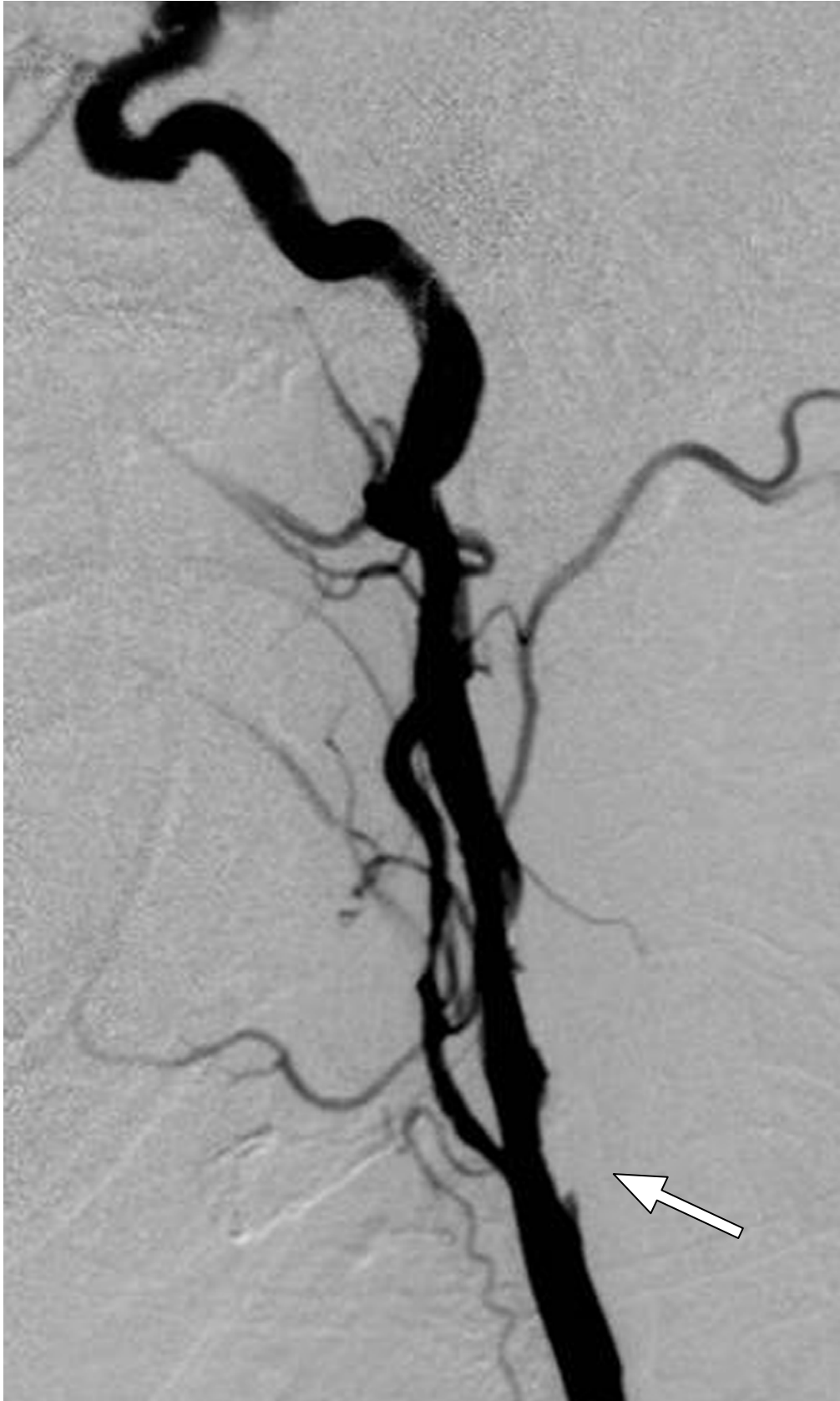


Abbildung 15:

DSA des supraaortalen Stromgebietes mit fehlender Kontrastierung der ACI (Pfeilmarkierung) bei akutem Verschluss des Karotisstent bei CAS

Der verschlossene Stent (Abbildung 16) musste in toto entfernt und die Bifurkation durch ein Interponat komplett rekonstruiert werden (Abbildung 12).



Abbildung 16:

Operationspräparat: Explantierter Karotisstent bei akutem Stentverschluss oben. Mitte: thrombotisches Material aus dem Stentlumen. Unten: längs eröffneter und aufgespannter Karotisstent

Einer der 5 Patienten lehnte eine erneute Intervention ab. Dieser hatte 1,3 Jahre nach Stentimplantation einen Schlaganfall ipsilateral erlitten und präsentierte sich damals mit einer mittelgradigen (50 – 70 %) Restenose. Ein Patient mit Verschluss des Stents und stattgehabtem Apoplex wurde nicht behandelt. Bei keinem der Patienten der EEA- Gruppe war bis zum heutigen Zeitpunkt eine Reintervention notwendig.

Während des Beobachtungszeitraumes entwickelten 5 der 32 CAS- Patienten und 3 der 29 EEA- Patienten eine behandlungsbedürftige hochgradige ACI- Stenose der Gegenseite. Ein signifikanter Unterschied diesbezüglich zeigte sich nicht. Jedoch betonen diese Ergebnisse, die kontralaterale Seite betreffend, die gute Vergleichbarkeit der randomisierten Patienten der beiden Kollektive.

4 Diskussion

Diese prospektive, randomisierte Vergleichsstudie präsentiert zum ersten Mal Langzeitergebnisse von Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen ACI-Stenose nach CAS bzw. EEA.

Die finalen Nachuntersuchungsdaten wurden nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von > 5 Jahren erhoben. Sie geben begründeten Anlass zu der Annahme, dass CAS, verglichen mit der Eversionsendarterektomie, mit einer signifikant höheren Restenoserate vergesellschaftet ist. Zwei der detektierten Restenosen bildeten sich innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation aus, wohingegen die weiteren Stenosen sich im Zeitraum von 3 bis 6 Jahren nach CAS feststellen ließen.

Mit einer Restenoserate/ Okklusionsrate von 18,75 % (6/32) in der CAS Gruppe fällt das Ergebnis relativ hoch aus. Diese von uns erhobenen Daten werden aber unter anderem durch eine retrospektive Studie von Raithel aus dem Jahre 2005 gestützt. Im Rahmen dieser Untersuchung fand man eine Restenoserate (Stenose > 50 %) von 21 % unter 171 Patienten nach 6 Monaten. Eine erneute Intervention bzw. Operation musste bei 12,8 % dieser Patienten durchgeführt werden [65]. Eine Metaanalyse von 34 Studien mit insgesamt 4185 CAS Patienten berichtet von einer Restenoserate um 7,5 % für Restenosen von 50 – 70 % nach 2 Jahren. Für hochgradige Stenosen (> 70 %) lag die Rate nach 24 Monaten bei 4 % [66].

Im Gegensatz zu den teils doch hohen Restenoseraten unter den CAS Patienten findet man für die EEA bzw. CEA deutlich niedrigere Rezidivstenosezahlen. So beschreibt Cao in eine Metaanalysestudie, die 5 Studien mit insgesamt 2465 Patienten und sogar 2590 behandelten Karotiden einschließt, Restenoseraten (Stenose > 50 %) für die EEA von 2,5 % bzw. für die konventionelle CEA von 5,2 %.

Der Nachbeobachtungszeitraum lag hier zwischen 1 bis 3 Jahren [47]. 2006 kam Cao in einer Vergleichsstudie CAS vs. CEA mit je 301 Patienten pro Gruppe zu einem ähnlichen Ergebnis wie unsere Arbeitsgruppe. Seine Daten belegen ebenfalls ein höheres Restenoserisiko nach CAS im Vergleich zur EEA als zuvor angenommen [67].

Die Vermutung, das CAS könnte hinsichtlich des Langzeitbenefits schlechter abschneiden als die EEA wird auch in zwei weiteren prospektiven Studien geäußert. Hierbei handelt es sich zum einen um die CaRESS- Studie, die Restenoseraten von 254 CEA- und 143 CAS- Patienten ein Jahr nach Operation bzw. Intervention vergleicht. Die Ergebnisse nach einem Jahr zeigen einen leichten Vorteil der EEA gegenüber dem CAS (3,6 % CEA vs. 6,3 % CAS) [68]. Zum anderen bestätigen die Ergebnisse der CAVATAS- Studie diese erhobenen Daten noch deutlicher. Die Untersucher fanden nach einem Jahr unter 347 nachuntersuchten Patienten eine Restenoserate von 2,5 % unter den mittels EEA behandelten Probanden. Dem gegenüber stand eine Restenoserate von 10,5 % unter den mittels CAS behandelten Studienteilnehmern [8]. Inwieweit sich der Trend, den diese Studien zeichnen, im Verlauf über mehrere Jahre bestätigen ließe bleibt offen. An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass keine der obigen genannten und zitierten Studien, unsere Arbeit eingeschlossen, zwischen den nach CAS neu aufgetretenen Stenosen und den nach CAS verbliebenen Reststenosen differenziert. Denn beim Stenting der Arteria carotis interna gelingt in den seltensten Fällen eine völlige Beseitigung der Stenose. Dies ist letztlich durch die Funktionsweise des Stents bedingt. Anders als bei der Eversionsendarteriektomie wird nämlich hierbei das arteriosklerotische Plaquematerial nicht in toto entfernt [69], sondern es wird durch die Stellkraft des Stents soweit möglich aus dem Gefäßlumen verdrängt (Abbildung 17).

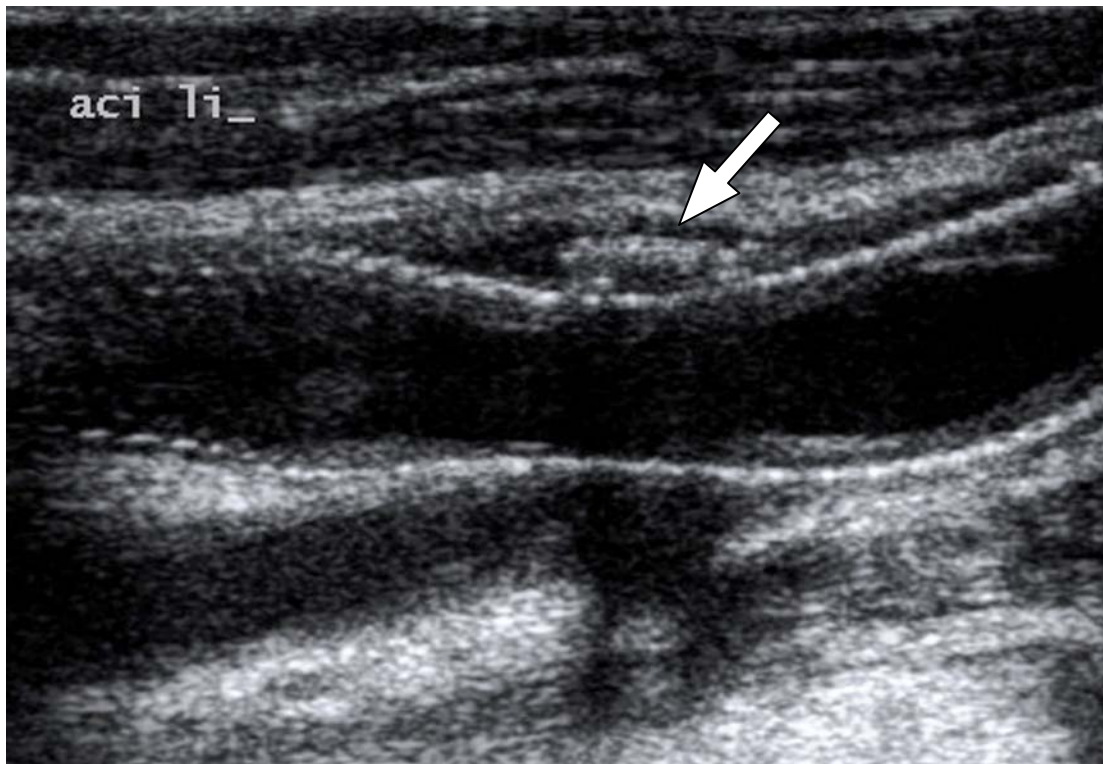


Abbildung 17:

Sonographie B-Bild: Reststenose nach CAS durch Stentkompression bei wandständigem Plaque (Pfeilmarkierung) mit dorsaler Schallauslöschung

Zitiert man verschiedene Restenoseraten aus Studien und Metaanalysen, so sollte stets auf die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten untereinander geachtet werden. Betrachtet man Patientenkollektive und deren Charakteristika näher, so sind oft erhebliche Unterschiede festzustellen. Speziell die Auswahl der Studienpatienten nach Stenosegrad und Komorbidität kann zu unterschiedlichen Ergebnissen und Einschätzungen führen. So konnten Gurm und Yadav in einer aktuellen Arbeit während eines Nachbetrachtungszeitraum von 3 Jahren nach CAS bzw. EEA keinen signifikanten Unterschied im Outcome hinsichtlich Restenosen und dem Auftreten neurologischer Symptome feststellen. Ihre Studie vergleicht den Langzeitbenefit von CAS vs. EEA speziell bei Hochrisikopatienten mit multiplen Begleiterkrankungen und sehr hohem peri- und postoperativem Risiko. Neben

symptomatischen ACI- Stenosen haben sie jedoch auch Patienten mit asymptomatischen hochgradigen Stenosen in ihre Studie eingeschlossen [70]. Ähnliche Vergleichsstudien wie SPACE [11] und EVA- 3S [71] bedienen sich hingegen relativ gesunder Patienten mit normaler bis niedriger Komorbidität und strikt symptomatischen ACI- Stenosen. Nach den ersten Kurzzeitergebnissen fällt ihr Fazit deutlich negativer für das CAS aus. Bislang belegen die Daten, dass das CAS der EEA keinesfalls überlegen, wahrscheinlich nicht einmal ebenbürtig ist. Die Langzeitergebnisse bleiben allerdings noch abzuwarten.

Im Zuge der Nachuntersuchungen im Rahmen unserer Studie konnten wir zwei Hauptursachen, die wir hauptverantwortlich für das Auftreten von Restenosen nach CAS halten, ermitteln:

Zum einen führt das Compliance- Mismatch am starren distalen Ende des Stents in Kombination mit einer Längenänderung der Gefäße bei älteren Patientinnen und Patienten zu einem Kinking der Arterie im Bereich des distalen Stentendes und so zu mechanischen Restenosen. Dies mag bedingt sein durch den etwas steiferen Stent- Typ, der für das CAS in unserer Studie eingesetzt wurde. Bei der Eversionsendarteriektomie tritt das Problem des Arterien- Kinking nicht auf, da vorbestehende Elongationen der Arteria carotis interna besonders gut durch die angewandte Eversionstechnik und die streckende Reanastomosierung der ACI in die Karotisgabel behoben werden können. Nachfolgende Studien sollten aber auf jeden Fall diese Art der Komplikation für Stents verschiedener Anbieter untersuchen. Ferner sollten auch Stents mit closed- oder opencell- Design im Gegensatz zu dem in unserer Studie verwendeten Carotid Wall Stent (Boston Scientific, Watertown, USA) miteinander verglichen werden. Erste Studien dieser Art wurden mittlerweile publiziert und lassen vermuten, dass die Stents mit closedcell- Design denen mit opencell- Design hinsichtlich der Schlaganfallfreiheit langfristig

überlegen sein könnten. Den Vorteil dieser closedcell- Design Stents erklärt man sich unter anderem mit der größeren Abdeckungsfläche des Plaques in der Gefäßwand durch den Stent [72]. Durch Kinking bedingte Restenosen nach CAS sollten, wie wir meinen, operativ behandelt werden. Die Explantation des Stents und das Einbringen eines Interponates sind unsere Meinung nach obligat. Dieses risikoarme Vorgehen wird auch von Raithel bei Reinstentstenosen empfohlen [65]. Eine Reintervention mittels PTA/ Stent behebt das zugrunde liegende Problem der Restenose nicht und führt eher zu einer Verschlimmerung oder gar Verlagerung des Problems nach distal.

Des weiteren präsentierten sich im Laufe der Nachuntersuchungen zwei Patienten aus der CAS- Gruppe mit signifikanten Intimahyperplasien, die in beiden Fällen zu einer hochgradigen langstreckigen Instentrestenose bzw. Okklusion geführt hatten. Der Reiz, der durch die Angioplastie, den Stent oder den operativen Eingriff auf die Gefäßwand ausgeübt wird, führt im Verlauf physiologischerweise zur Ausbildung einer Neointima [73]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die alleinige Verwendung des Carotid Wall Stents mit ursächlich für die hohe Restenoserate ist. Lin berichtet für den gleichen Stent über eine Restenoserate (Stenose > 60 %) von 10 % nach 4 Jahren [74]. Festzuhalten bleibt, dass theoretisch alle Stents diese Gefahr mit sich bringen, da während der CAS das Plaquematerial nicht entfernt werden kann, wie es bei der EEA der Fall ist. Dadurch kann es zu axial wirkenden Expansionskräften auf die Gefäßwand kommen, die durch den Stent hervorgerufen werden. Dieser Sachverhalt könnte zu einer möglichen Überdilatation des Gefäßes führen und das Risiko einer Neointimahyperplasie erhöhen.

Derartige Probleme können heute vermutlich durch die verfügbare Vielfalt verschiedenster Stentsysteme größtenteils vermieden werden. In den vergangenen Jahren wurden Karotisstents bzw. Protektionssysteme stetig weiterentwickelt und an

die unterschiedlichen anatomischen Verhältnissen und Gefäßbeschaffenheiten angepasst. Auch die Erfahrung der auf dem Gebiet der supraaortalen Gefäßtherapie interventionell tätigen Ärzte, welcher Stent in welcher Konfiguration an der optimalen Stelle positioniert werden sollte, ist mit den Jahren gewachsen und trägt heute zu besseren Langzeitergebnissen bei.

Wie viele revolutionäre Therapien der modernen Medizin unterliegt auch das CAS einer gewissen Lernkurve. Verschiedene Autoren vermuten, dass das periprozedurale Risiko bei der Versorgung von ACI- Stenosen mittels CAS mit der Anzahl der durchgeführten Stentimplantationen sinkt [55, 67]. In manchen Studien, z.B. der EVA-3S Studie, war es ausreichend, zwei Stentimplantationen durchgeführt zu haben, um als Arzt Studienteilnehmer behandeln zu dürfen [71]. Die Verwendung vieler verschiedener Stents und Embolieprotektionssysteme in einer Studie verkompliziert die Vergleichbarkeit und erhöht das Risiko für den Patienten zusätzlich. In der CREST- Studie wurde hingegen darauf geachtet, dass die interventionell tätigen Ärzte vor Studienbeginn mindestens 20 Eingriffe durchgeführt hatten. Mit einem Schulungsprogramm mit Vorbereitung auf die eigentliche Studie sollte dies sichergestellt werden. Ferner wurde die Zahl der verwendeten Stentmodelle und Protektionssysteme beschränkt [75].

Auch wir haben in unserer Studie auf interventionell erfahrene Radiologen mit mehr als 50 Eingriffen vor Studienbeginn gesetzt und uns für nur ein Stentmodell entschieden. So konnten wir das periprozedurale Risiko niedrig halten. Die peri- und postoperativen Komplikationen in der EEA- Gruppe waren hauptsächlich bedingt durch Nachblutungen der Wunden. Dies lag letztlich wohl an der im Protokoll festgelegten aggressiven Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel, Acetylsalicylsäure und Heparin peri- und postoperative. Es lassen sich aber auch Studien finden, die von einem höheren periprozeduralen Risiko des CAS sprechen [76].

Man darf jedoch mittlerweile davon ausgehen, dass das Risiko des eigentlichen Eingriffs des CAS gleichauf mit dem Operationsrisiko der EEA liegt. Mehrere Studien haben sich dieser Thematik angenommen und kamen zu einstimmigen Ergebnissen. Alle sehen die Anwendung der beiden Methoden mit niedrigem periprozeduralem Risiko als für den Patienten sicher an [11, 62, 70].

Ein sehr wichtiger und interessanter Aspekt in der Diskussion bezüglich Restenosen nach Stenting der ACI ist, ob diese Restenosen klinisch relevant sind und in der Folge überhaupt zu neurologischen Symptomen führen. Lal et al. berichten in ihrer Studie mit 118 Patienten und einer errechneten kumulativen Restenoserate (Stenose > 80 %) nach CAS nach 5 Jahren von 6,4 % über keine durch die Rezidivstenosen hervorgerufenen neurologischen Symptome [77]. Ebenso fällt die Bilanz bei Skelly et al. aus. Die Arbeitsgruppe konnte unter 101 Patienten, von denen 11 % eine Restenose > 60 % binnen 6 Monaten entwickelt hatten, keine neurologischen Symptome feststellen [78]. Diese niedrige Rate neurologischer Ereignisse in oben genannten Arbeiten wird vermutlich durch die Beschaffenheit der Instant- Restenosen erklärt. Zum einen soll diese Art der Stenose selten zu einem turbulenten Blutfluss führen. Zum anderen sollen die Aktivierung der Thrombozyten durch auftretende Scherkräfte und die sonst vorhandene Plaquerupturen fehlen, die für hauptverantwortlich für das Auftreten neurologischer Symptome bei Stenosen gehalten werden.

Unsere Ergebnisse zeigen im Gegensatz zu den oben zitierten Studien eine deutlich erhöhte Rate von aufgetretenen neurologischen Symptomen, die sich im Rahmen einer Restenosierung ereignet haben. Trotz relativ kleiner Patientenzahlen in den jeweiligen Gruppen, konnten wir eine höhere Restenoserate und eine höhere Rate von neurologischen Ereignissen in der CAS- Gruppe im Vergleich zu unserer EEA- Gruppe feststellen. Unsere erhobenen Daten werden in gewisser Weise durch frühere Studien gestützt. So haben sowohl Ricotta et al. [79] als auch Avramovic et

al. [80] mit ihren Arbeiten gezeigt, dass Restenosen nach CEA in signifikanter Weise mit dem Auftreten einer neurologischer Symptomatik verbunden sind. Wir gehen davon aus, dass die höhergradige Restenose nach CAS für den Patienten relevante neurologische Ereignisse zur Folge hat. Wir denken daher, dass die Restenosen nach CAS nach den gleichen Richtlinien behandelt werden sollen wie die primären Stenosen der Arteria carotis interna. Wir empfehlen die chirurgische Explantation des Stents im Falle einer durch Kinking bedingten Restenose oder dann, wenn eine Re-PTA aufgrund einer langstreckigen Restenose im Stent nicht ratsam ist. Im Rahmen des operativen Managments bezüglich Restenosen nach CEA wurde bereits gezeigt, dass eine erneute chirurgische Intervention (CEA) an den hirnversorgenden Arterien sicher durchgeführt werden kann [81].

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit berichtet zum ersten Mal über die Langzeitergebnisse nach CAS vs. EEA bei symptomatischer ACI- Stenose in einer prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist die Aussagekraft und Signifikanz der Ergebnisse beschränkt. Dennoch haben wir eine deutlich höhere Restenoserate/ Verschlussrate der behandelten ACI nach CAS im Vergleich zur EEA beobachten können. Die Restenosen traten sowohl im ersten Jahr nach CAS als auch im späteren Nachbeobachtungsintervall auf. Ein Kinking der Arterie am distalen Stentende sowie eine signifikante Intimahyperplasie waren die beiden häufigsten Ursachen der Restenosen nach CAS.

Zusätzlich waren diese dedektierten Restenosen mit einem vermehrten Auftreten relevanter neurologischer Symptome verbunden. Berücksichtigt man die bereits vorhandenen Kurzzeitergebnisse aus den Studien SPACE [11] und EVA-3S [71], die bisher keine Überlegenheit, ja nicht einmal eine Gleichwertigkeit der CAS gegenüber der EEA zeigen konnten, so ist unserer Meinung nach der routinemäßige Einsatz der Stentimplantation bis auf weiteres nicht vertretbar. Wir meinen, dass die Langzeitergebnisse dieser großen Studien abgewartet werden sollten, bis die Rolle des CAS in der Behandlung der Erkrankungen der Arteria carotis interna geklärt ist. Bis dahin sollte das CAS besonders bei jüngeren Patienten nicht eingesetzt werden, sondern vor allem inoperablen Hochrisikopatienten und randomisierten Studienpatienten vorbehalten bleiben [55, 82]. Obwohl die Entwicklung bezüglich der Karotisstents abzuwarten bleibt, ist die operative Sanierung der hochgradigen symptomatischen ACI- Stenose weiterhin als der Goldstandard zu betrachten [83, 84]. Die weitere Entwicklung bezüglich der Karotisstents und des CAS bleibt abzuwarten und erneut kritisch zu bewerten.

6 Literaturverzeichnis

1. Frömke, J., *Standardoperationen in der Gefäßchirurgie*. 2006, 1.Auflage, Steinkopff.
2. Hick, C. and A. Hick, *Physiologie*. 4. Auflage ed. 2002, München, Jena. S.108.
3. Silbernagel, S. and F. Lang, *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 1.Auflage ed. 2005, Stuttgart: Thieme. Herz und Kreislauf S.176ff.
4. Ziegenfuss, T., *Notfallmedizin*. 2. Auflage ed. 2001, Heidelberg. S.148.
5. Hepp, W. and H.H. Kogel, *Gefäßchirurgie*. 2007 2. Auflage, München, Elsevier.
6. *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis*. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med, 1991. **325**(7): p. 445-53.
7. *Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)*. Lancet, 1998. **351**(9113): p. 1379-87.
8. McCabe, D.J., et al., *Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)*. Stroke, 2005. **36**(2): p. 281-6.
9. Harjai, K.J. and R.H. Mehta, *Trials and tribulations of carotid artery stenting: The Interventionalists' perspective on SAPHIRE, EVA-3S, and SPACE Trials*. J Interv Cardiol, 2007. **20**(5): p. 389-94.
10. Steinbauer, M.G., et al., *Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy*. J Vasc Surg, 2008. **48**(1): p. 93-8.
11. Ringleb, P.A., et al., *30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 2006. **368**(9543): p. 1239-47.
12. Schiebler, T. and W. Schmidt, *Anatomie*. 8.Auflage ed. 2003, Heidelberg. Kopf - Hals S.463ff.
13. Widder, B., *Doppler- und Duplex- Sonographie der hirnversorgenden Arterien*. 4. Auflage ed. 1995. Anatomische Grundlagen S. 5ff.
14. Wrobel, K.-H., *Begleittext zum Kursus der makroskopischen Anatomie*. 8. Auflage ed. 1999, Regensburg: Universität Regensburg. S. 207.
15. Trepel, M., *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. 2.Auflage ed. 1999: Urban & Fischer Verlag. Blutversorgung des Gehirns S.245ff.
16. Rosenberg, N., *Handbook of carotid artery surgery - facts and figures*. 1994.
17. Alhaddad, I.A., *Carotid artery surgery vs. stent: a cardiovascular perspective*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **63**(3): p. 377-84.
18. Kim, J.S. and D. Mukherjee, *Current status of carotid stenting*. Curr Vasc Pharmacol, 2008. **6**(2): p. 143-7.
19. Sacco, R.L., *Identifying patient populations at high risk for stroke*. Neurology, 1998. **51**(3 Suppl 3): p. S27-30.
20. World Health Organization - Website, *European Detailed Mortality Database*; <http://data.euro.who.int/dmdb/> ; 2006.
21. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 168-75.
22. Engelberg, H., *Endothelium in health and disease*. Semin Thromb Hemost, 1989. **15**(2): p. 178-83.

23. Bhargava, A., *A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study*. Popul Health Metr, 2003. **1**(1): p. 3.
24. Kannel, W.B., *The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women*. J Gend Specif Med, 2002. **5**(2): p. 27-37.
25. Lamon-Fava, S., P.W. Wilson, and E.J. Schaefer, *Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(12): p. 1509-15.
26. Wilson, P.W., *Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study*. Am J Hypertens, 1994. **7**(7 Pt 2): p. 7S-12S.
27. Najarian, R.M., et al., *Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study*. Arch Intern Med, 2006. **166**(1): p. 106-11.
28. Meyers, M.R. and N. Gokce, *Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2007. **14**(5): p. 365-9.
29. Pedersen, T.R., et al., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. 1994. Atheroscler Suppl, 2004. **5**(3): p. 81-7.
30. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. Jama, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
31. Schaefer, E.J., et al., *Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*. Jama, 1994. **271**(13): p. 999-1003.
32. Hubert, H.B., et al., *Life-style correlates of risk factor change in young adults: an eight-year study of coronary heart disease risk factors in the Framingham offspring*. Am J Epidemiol, 1987. **125**(5): p. 812-31.
33. Garrison, R.J., et al., *Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study*. Atherosclerosis, 1978. **30**(1): p. 17-25.
34. Mercado, C. and E.A. Jaimes, *Cigarette smoking as a risk factor for atherosclerosis and renal disease: novel pathogenic insights*. Curr Hypertens Rep, 2007. **9**(1): p. 66-72.
35. Feuvray, D. and G.D. Lopaschuk, *Diabetes mellitus and the cardiovascular system*. Cardiovasc Res, 1997. **34**(1): p. 1-2.
36. *Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1132-3.
37. Grundy, S.M., et al., *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1134-46.
38. Ogawa, K., et al., *History of obesity as a risk factor for both carotid atherosclerosis and microangiopathy*. Diabetes Res Clin Pract, 2004. **66 Suppl 1**: p. S165-8.
39. Botton, J., et al., *Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children: the Fleurbaix Laventie Ville Sante II study*. Metabolism, 2007. **56**(5): p. 614-22.
40. Nesbitt, S.D., et al., *Overweight as a risk factor in children: a focus on ethnicity*. Ethn Dis, 2004. **14**(1): p. 94-110.

41. Dilic, M., et al., *[Arterial hypertension as a risk factor for multifocal atherosclerosis]*. Med Arh, 2002. **56**(2): p. 93-6.
42. Kobayashi, M. and S. Uesugi, *[The role of hypertension as a risk factor of atherosclerosis]*. Rinsho Byori, 1995. **43**(2): p. 104-10.
43. Inzitari, D., et al., *The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. N Engl J Med, 2000. **342**(23): p. 1693-700.
44. Rubio, F., et al., *Carotid endarterectomy: is it still a gold standard?* Cerebrovasc Dis, 2005. **20 Suppl 2**: p. 119-22.
45. Kasprzak, P., Raithel D., *Eversion carotid endarterectomy: Technique and early results*. J Cardiovasc Surg, 1998. **30**: p. 495.
46. Kasprzak, P., *Eversionsendarteriektomie vs. konventionelle Endarteriektomie der Arteria carotis; Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie*. 1996.
47. Cao, P., P. De Rango, and S. Zannetti, *Eversion vs conventional carotid endarterectomy: a systematic review*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002. **23**(3): p. 195-201.
48. Mathias, K., et al., *[Percutaneous catheter dilatation of carotid stenoses -- animal experiments (author's transl)]*. Rofo, 1980. **133**(3): p. 258-61.
49. Theron, J., et al., *Percutaneous angioplasty of atherosclerotic and postsurgical stenosis of carotid arteries*. AJNR Am J Neuroradiol, 1987. **8**(3): p. 495-500.
50. Yadav, J.S., et al., *Elective stenting of the extracranial carotid arteries*. Circulation, 1997. **95**(2): p. 376-81.
51. Limbourg, P., *[Carotid angioplasty]*. Z Kardiologie, 2000. **89 Suppl 8**: p. 32-9.
52. Rothwell, P.M., et al., *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. Lancet, 2003. **361**(9352): p. 107-16.
53. Barth, A., *[Carotid stenosis: diagnosis, patient selection, therapy]*. Ther Umsch, 2003. **60**(9): p. 563-8.
54. *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*. Lancet, 1991. **337**(8752): p. 1235-43.
55. Furlan, A.J., *Carotid-artery stenting--case open or closed?* N Engl J Med, 2006. **355**(16): p. 1726-9.
56. *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*. Jama, 1995. **273**(18): p. 1421-8.
57. Halliday, A., et al., *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9420): p. 1491-502.
58. *Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. J Neurol Sci, 1995. **129**(1): p. 76-7.
59. Moneta, G.L., et al., *Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis*. J Vasc Surg, 1995. **21**(6): p. 989-94.
60. Barnett, H.J., et al., *Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. N Engl J Med, 1998. **339**(20): p. 1415-25.
61. Alamowitch, S., et al., *Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis*. Lancet, 2001. **357**(9263): p. 1154-60.

62. Eskandari, M.K., et al., *Carotid stenting done exclusively by vascular surgeons: first 175 cases*. Ann Surg, 2005. **242**(3): p. 431-6; discussion 436-8.
63. Sulter, G., C. Steen, and J. De Keyser, *Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials*. Stroke, 1999. **30**(8): p. 1538-41.
64. Link, J., et al., *[Carotid endarterectomy and carotid stenting. A pilot study of a prospective, randomized and controlled comparison]*. Radiologe, 2000. **40**(9): p. 813-20.
65. Raithel, D., *Complications of carotid artery stenting*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2005. **46**(3): p. 261-5.
66. Gröschel, K., et al., *Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting*. Stroke, 2005. **36**(2): p. 367-73.
67. Cao, P., et al., *Outcome of carotid stenting versus endarterectomy: a case-control study*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1221-6.
68. *Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results*. J Vasc Surg, 2005. **42**(2): p. 213-9.
69. Kasprzak, P. and D. Raithel, *[Eversion endarterectomy of the internal carotid artery]*. Vasa Suppl, 1992. **37**: p. 83-4.
70. Gurm, H.S., et al., *Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients*. N Engl J Med, 2008. **358**(15): p. 1572-9.
71. Mas, J.L., et al., *Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis*. N Engl J Med, 2006. **355**(16): p. 1660-71.
72. Bosiers, M., et al., *Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting?* Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007. **33**(2): p. 135-41; discussion 142-3.
73. Schurmann, K., et al., *Biologic response to polymer-coated stents: in vitro analysis and results in an iliac artery sheep model*. Radiology, 2004. **230**(1): p. 151-62.
74. Lin, P.H., et al., *Carotid artery stenting with distal protection using the carotid wallstent and filterwire neuroprotection: single-center experience of 380 cases with midterm outcomes*. Vascular, 2006. **14**(5): p. 237-44.
75. Hobson, R.W., 2nd, et al., *Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting: experience from the lead-in phase of CREST*. J Vasc Surg, 2004. **40**(5): p. 952-7.
76. McPhee, J.T., et al., *Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the United States in 2003 and 2004*. J Vasc Surg, 2007. **46**(6): p. 1112-1118.
77. Lal, B.K., et al., *In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance*. J Vasc Surg, 2003. **38**(6): p. 1162-8; discussion 1169.
78. Skelly, C.L., et al., *Risk factors for restenosis after carotid artery angioplasty and stenting*. J Vasc Surg, 2006. **44**(5): p. 1010-5.
79. Ricotta, J.J. and M.S. O'Brien-Irr, *Conservative management of residual and recurrent lesions after carotid endarterectomy: long-term results*. J Vasc Surg, 1997. **26**(6): p. 963-70; discussion 970-2.
80. Avramovic, J.R. and J.P. Fletcher, *The incidence of recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy and its relationship to neurological events*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1992. **33**(1): p. 54-8.
81. de Borst, G.J., et al., *Durability of surgery for restenosis after carotid endarterectomy*. J Vasc Surg, 2008. **47**(2): p. 363-71.
82. Seretis, K., et al., *Carotid artery disease in octogenarians: endarterectomy or stenting?* Int Angiol, 2007. **26**(4): p. 353-60.

83. Kimiagar, I., et al., *Carotid artery stenting in high risk patients with carotid artery stenosis not eligible for endarterectomy: clinical outcome after 5 years.* Isr Med Assoc J, 2008. **10**(2): p. 121-4.
84. Ringleb, P.A., et al., *Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a meta-analysis.* J Vasc Surg, 2008. **47**(2): p. 350-5.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Magnetresonanztomographische Angiographie der supraaortalen Gefäße mit Stenose der Arteria carotis interna links (Pfeilmarkierung)

(© Dr. med. Hubauer, Klinik für Radiologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 2:

Duplexsonographische Darstellung einer hochgradigen Stenose der Arteria carotis interna (Pfeilmarkierung) mit Strömungsbeschleunigung bei Gefäßverengung

(© Dr. med. K. Pfister, Klinik für Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg)

Abbildung 3:

Carotid Wall Stent der Firma Boston Scientific, Watertown, USA. Der Stent ist bereits zur Hälfte expandiert

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 4:

Operationssitus: Bereich der Karotisbifurkation mit abgesetzter ACI. Diese ist bereits erfolgreich endarteriektomiert. ACC und ACE jeweils angeschlungen und ausgeklemmt

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 5:

Operativ gewonnenes Eversionspräparat nach Eversionsendarteriektomie der Arteria carotis interna (unten); oben Gegenpart aus dem Bifurkationsbereich

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 6:

Operationssitus: Bereich der Karotisbifurkation nach erfolgreicher EEA und streckender Seit- zu Seit Anastomose der ACI in fortlaufender Nahttechnik

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 7:

Gesamtüberleben aller Studienpatienten in Monaten nach Behandlung

Abbildung 8:

Auftreten von ipsilateralen Schlaganfällen mehr als 1 Jahr nach EEA oder CAS

Abbildung 9:

Auftreten von TIA/Schlaganfall (seitenunabhängig)

Abbildung 10:

Auftreten von Restenosen >70 % nach EEA oder CAS

Abbildung 11:

Digitale Subtraktionsangiographie des supraaortalen extrakraniellen Stromgebietes bei liegendem Karotisstent. Kontrastierung von ACC, ACE und ACI mit hochgradiger Knickstenose der ACI am distalen Stentende (Pfeilmarkierung)

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 12:

Operationssitus: Bereich der Karotisbifurkation mit komplett rekonstruierter Karotidgabel mittels Gefäßprothese nach Stentexplantation bei Verschluss
(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 13:

DSA des supraaortalen extrakraniellen Stromgebietes mit liegendem Karotisstent in der ACI; deutlich verengtes Stentlumen bei Restenose

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 14:

Notwendigkeit einer Reintervention in Monaten nach EEA bzw. CAS

Abbildung 15:

DSA des supraaortalen Stromgebietes mit fehlender Kontrastierung der ACI (Pfeilmarkierung) bei akutem Verschluss des Karotisstent bei CAS

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

Abbildung 16:

Operationspräparat: Explantierter Karotisstent bei akutem Stentverschluss oben. Mitte: thrombotisches Material aus dem Stentlumen. Unten: längs eröffneter und aufgespannter Karotisstent

(© PD Dr. med. M. Steinbauer, Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg)

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
AV	arteriovenös/e
AVST	Arteria vertebralis- Stenose
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
CAS	Carotid artery stenting
CCA	Common carotid artery
cCT	Cranielle Computertomographie
CEA	Carotid Endarterectomy
dl	Deziliter
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EEA	Eversionsendarteriektomie
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
h	Stunde/Stunden
HDL	High density lipoprotein
ICA	Internal carotid artery
IE	Internationale Einheiten
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDL	Low density lipoprotein
m/s	Meter pro Sekunde
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
OP	Operation/ Operationssaal
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	Prolonged ischaemic neurological deficit
PRINS	partially reversible ischaemic neurological symptoms
PSV ratio	Peak systolic velocity ratio
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensibel evoziertes Potential
TG	Triglyceride
TIA	Transitorische ischämische Attacke
USA	United States of America
v. Chr.	Vor Christi Geburt
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Markus Ernst Maximilian Greindl
Geburtsdatum /-ort	13. November 1981 in Hohenwart
Familienstand	ledig, keine Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Günther Greindl und Ursula Greindl, geb. Andres

Berufserfahrung

Januar 2009	Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt (Common trunk) Klinik für Gefäßchirurgie Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
-------------	--

Studium der Humanmedizin

November 2008	Approbation, Abschluss Klinischer Abschnitt mit Bestehen des zweiten Staatexamens Universitätsklinikum Regensburg
August 2007	Beginn Praktisches Jahr
August 2005	Beginn der Promotionsarbeit Abteilung für Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Regensburg
August 2004	Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
Oktober 2002 - Oktober 2004	Vorklinischer Abschnitt Universität und Universitätsklinikum Regensburg

Zivildienst

Juli 2001 – April 2002	I. Medizinische Klinik Klinikums St. Elisabeth Straubing Leiter Prof. Dr. med. N. Weigert
------------------------	---

Schulbildung

August 1992 – Juni 2001

Allgemeine Hochschulreife am
humanistischen
Johannes- Turmair Gymnasium in
Straubing

August 1988 – Juli 1992

Grundschule Steinach

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir während der Erstellung meiner Doktorarbeit tatkräftig zur Seite gestanden sind. Besonderen Dank gilt es hierbei an Herrn Priv. Doz. Dr. M. Steinbauer zu entrichten für seine exzellente Betreuung, Verbesserungsvorschläge und Korrekturen. Als immer zu Verfügung stehender Doktorvater konnte ich mich stets auf seine Unterstützung verlassen. Die zügige Auswertung und schließlich auch wissenschaftliche Veröffentlichung der erhobenen Daten konnten nur durch sein Engagement zeitnah und unkompliziert erfolgen. Wiederholt ließ er es zur rechten Zeit nicht an motivierenden Worten fehlen.

Großer Dank geht ferner an Frau Priv. Doz. Dr. K. Pfister, ohne die die aufwändige und fachlich hervorragende Nachuntersuchung der Patienten nicht möglich gewesen wäre.

Herzlicher Danke gilt meinen Eltern. Durch solide geistige Grundausstattung und die Möglichkeit eines sorgenfreien Studentenlebens konnten Approbation und Promotion letztlich erst gelingen. Ein großes Dankeschön geht an die Frau an meiner Seite. Launen und Tiefpunkte im Rahmen meiner Doktorarbeit waren durch sie meist nur von kurzer Dauer. Auch für Korrektur und manch zündende Idee sei ihr herzlichst gedankt.

Regensburg, 21. Oktober 2010

11 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Universität Regensburg zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Erhöhte Restenoserate und vermehrte Schlaganfälle: Langzeitergebnisse einer
prospektiven, randomisierten Singel- Center- Studie zum Vergleich von
Karotisstenting vs. Endarteriektomie bei symptomatischer Carotisstenose

in der Abteilung für Gefäßchirurgie am Lehrstuhl für Chirurgie der Universitätsklinik Regensburg unter Betreuung und Anleitung von Herrn Privatdozent Dr. med. M. Steinbauer mit Unterstützung durch ----- ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Journal of Vascular Surgery, Volume 48, Issue 6, December 2008, Pages 1640-1641

Der Titel des veröffentlichten Artikels lautet:

Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: Results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy

Regensburg, 21.Oktober 2010